Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. J. R. Bierich

UNTERSUCHUNG VERSCHIEDENER BEHANDLUNGSSCHEMATA DER HYPERTONEN DEHYDRATATION AM TIERMODELL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Susanne Naujoks
aus Tübingen

1978

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. J. R. Bierich

UNTERSUCHUNG VERSCHIEDENER BEHANDLUNGSSCHEMATA DER HYPERTONEN DEHYDRATATION AM TIERMODELL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Susanne Naujoks
aus Tübingen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter: Professor Dr. J. R. Bierich
2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Oldenkott

INHALT

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODE	3
III.	ERGEBNISSE	6
	a) Gruppe 1 (Kontrollgruppe)	6
	b) Gruppe 2 (hyperton dehydrierte Gruppe)	6
	c) Gruppe 3 (hypertone Dehydratation nach dreitägiger Spironolacton-Vorbehandlung)	7
	d) Gruppe 4 (hypertone Dehydratation mit herkömmlicher Infusionsbehandlung)	8
	e) Gruppe 5 (hypertone Dehydratation mit Infusionsbehandlung und Gabe von Dexamethason)	9
	f) Gruppe 6 (hypertone Dehydratation mit Infusionsbehandlung und Gabe von Aldosteron)	9
	g) Gruppe 7 (hypertone Dehydratation mit Infusionsbehandlung und Gabe von Spironolacton)	10

Seite

IV. DISKUSSION 23

a) Pathophysiologie der hypertonen Dehydratation 23

b) Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-systems bezüglich des Wasser- und Elektrolythaushaltes 26

c) Änderung der Serumparameter im Verlauf der hypertonen Dehydratation und deren Therapie 27

d) Wasser- und Elektrolytgehalt der Gehirne sowie Na-K-Quotienten im Gewebe bei unterschiedlicher Behandlung 36

e) Mechanismus der Hirnoedementstehung 42

f) Wirkungsmechanismus von Aldosteron und Spironolacton an Gehirn und Niere 45

g) Gesonderte Betrachtung von Gruppe III 47

V. ZUSAMMENFASSUNG 50

VI. LITERATUR 51

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

			Einheit
KG	-	Körpergewicht	(g)
HK	-	Hämatokrit	(%)
Na_s	-	Serum-Natrium	(mval/l)
K_s	-	Serum-Kalium	(mval/l)
Ca_s	-	Serum-Calcium	(mval/l)
Cl_s	-	Serum-Chlor	(mval/l)
HST	-	Harnstoff	(mg %)
PA	-	Plasmaaldosteron	(ng/l)
PRA	-	Plasmareninaktivität	(ng/l)
PC	-	Plasmacortisol	(ng/l)
HG	-	Hirngewicht (Feuchtgewicht)	(g)
H_2O_G	-	Gehirnwassergehalt	(% des Feuchtgewichts)
Na_G	-	Gehirnnatrium	(mval/100 g Trockengewicht)
K_G	-	Gehirnkalium	(mval/100 g Trockengewicht)
PCO_2	-	CO_2-Partialdruck	(mmHg)
PO_2	-	O_2-Partialdruck	(mmHg)
BE	-	Base-Excess	-
St-Bi	-	Standard-Bicarbonat	(mval/l)
TG	-	Trockengewicht	(g)
S	-	Startinfusion	-
E	-	Erhaltungsinfusion	-
HD	-	Hypertone Dehydratation	-

I. EINLEITUNG

Unter hypertoner Dehydratation versteht man einen den Elektrolytverlust übersteigenden Wasserverlust, bei dem im Kindesalter vor allem wässrige Stühle, Erbrechen, Fieber sowie eine erhöhte Perspiratio insensibilis im Verlaufe banaler Infekte pathogenetisch wirksam werden. Dieses Wasserdefizit kann nur schwer kompensiert werden, da der kindliche Wasserhaushalt infolge eines erhöhten Flüssigkeitsumsatzes eine starke Störanfälligkeit besitzt.

Das Prinzip der bisher gebräuchlichen Therapieschemata bestand in Rehydratation, Azidosebekämpfung, Ausgleich der hauptsächlich hypernatriämiebedingten Hyperosmolarität (Darrow et al. 1949; Finberg 1976) und Balance der Transmineralisationserscheinungen durch am Defizit orientierte Kaliumbilanzierung (Hallmann et al. 1952). Als Folge der Transmineralisation sah man die durch ein Hirnödem hervorgerufenen Krämpfe an, die je nach Therapieschema den Krankheitsverlauf noch in einem relativ hohen Prozentsatz komplizieren (Bruck et al. 1968 b). Die von Emmerich in die Therapie der hypertonen Dehydratation als Hirnödemprophylaxe eingeführte Dexamethasongabe (Emmerich 1975), der bei hyperton dehydrierten Säuglingen festgestellte Hyperaldosteronismus und das als Komplikation der Störung auftretende Hirnödem waren Anlaß, den von Koczorek et al. bei Patienten mit posttraumatischem Hirnödem und gleichzeitigem Hyperaldosteronismus postulierten "cerebroprotektiven Effekt" des Aldosterons zu untersuchen. Die nach Koczorek auf einer Steigerung der Aldosteronausschüttung beruhende antiödematöse Wirkung des Spironolacton (Koczorek 1967) wurde ebenso am Kaninchenmodell bei hypertoner Dehydratation zu demonstrieren versucht.

In der vorliegenden Arbeit soll gezeigt werden, ob durch die Gabe von Dexamethason, Aldosteron und Spironolacton

ein im Verlauf der Rehydratationsphase der hypertonen Dehydratation aufgetretenes Hirnödem verhindert werden kann. Als "Erfolgsparameter" soll dabei die Normalisierung der beim Hirnödem veränderten Wasser- und Elektrolytverteilung gelten.

II. MATERIAL UND METHODE

A: Tiere

Die Versuche wurden an 41 6-8 Wochen alten Kaninchen mit einem Gewicht von 1030 - 1930 g durchgeführt. Die Tiere wurden bei Zimmertemperatur in Zweier-Käfigen gehalten; die Nahrung bestand bis zu Versuchsbeginn aus Trockenfutter, Möhren und Wasser ad libitum.

B: Versuchsablauf

Zum Versuch wurden 7 Kollektive gebildet. Die Gruppe I diente als Kontrollgruppe; die Gruppen II - VII wurden nach Reinigung des Darmes mit 5 ml/kg X-prep am Tag vor Versuchsbeginn mit 10 ml/kg Körpergewicht 15 %iger $Na_2 SO_4$-Lösung und 10 ml/kg 10 %iger Ochsengallenlösung per Magensonde (2 mal innerhalb von 16 Stunden) hyperton dehydriert. Die Tiere erhielten während dieser Zeit lediglich Trockenfutter.

Die Grupe III wurde außerdem über 3 Tage vor Beginn der hypertonen Dehydratation mit 2 mal 5 mg/kg Spironolacton pro die vorbehandelt.

Die Gruppen IV - VII erhielten nach hypertoner Dehydratation eine Infusionsbehandlung:

Legen eines Cava-Katheders in Lokalanaesthesie (Meaverin) bei eingetretener Zentralisation (etwa 1 1/2 Stunden nach der letzten Ochsengallengabe),

Gabe von 1 ml/kg Körpergewicht Na HCO_3 (4,3 %),

Infusion einer Mischung aus 5 ml salzfreiem Rheomakrodex (10 %), 1,5 ml Aqua dest. (Ampuwa) und 1,5 ml $NaHCO_3$ (4,3 %) pro kg Körpergewicht in einer halben Stunde (Gesamtmenge: 0,75 % des Körpergewichtes) als primäre Schockbehandlung,

Infusion einer 5 %igen Glucoselösung ohne Elektrolytzusatz; die Infusionsmenge betrug 5 % des Ausgangsgewichtes und wurde innerhalb von 4 Stunden verabreicht.

In den Gruppen V - VII wurden vor der Schockbehandlung zusätzlich Medikamente gegeben:

in V: Dexamethason (Fortecortin) 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v.

in VI: Aldosteron (Aldocorten) 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v.

in VII: Spironolacton (Aldactone) 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v.

Die Blutentnahmen von jeweils 5-6 ml erfolgten in den Gruppen II - VII vor und nach hypertoner Dehydratation, in den Gruppen IV - VII außerdem nach der primären Schockbehandlung sowie nach der Erhaltungsinfusion.

Nach Abschluß der Experimente wurden die Tiere mit 1 ml/kg Propanidid getötet.

Danach erfolgte eine sofortige Gehirnentnahme (Durchtrennung oberhalb des Tentoriums hinter der Vierhügelplatte). Die Gehirne wurden wie folgt verarbeitet: Trocknen bei 100° C über 5 Tage nach vorherigem Wiegen bis zum Erreichen eines konstanten Gewichtes, Entfetten mit Petrolaether (Gemisch aus Leichtbenzin und Aether im Verhältnis 1:1) nach Zermörsern der Trockensubstanz; erneutes Wiegen, Veraschen von 0,1 g des getrockneten und entfetteten Gewebes mit 5 ml HNO_3 (rauchend) unter Luftabschluß. Anschließend Verdünnung auf dem Meßbereich des Flammenphotometers (Eppendorf) adaequate Konzentrationen mit aqua dest. (Ampuwa) nach Abzentrifugieren der Substanzreste.

Berechnung des Wasser- und Elektrolytgehaltes der Gehirne:

Der Wassergehalt errechnet sich aus der Differenz von Feucht- und Trockengewicht (s.o.).

Der Elektrolytgehlat im Gesamthirn läßt sich folgendermaßen berechnen:

$$\text{Elektrolytkonzentration (in mval/l)} = \frac{\text{Absolutgehalt} \times (100 - H_2O\text{-Gehalt})}{H_2O\text{-Gehalt}}$$

Der Absolutgehalt in mval/100 g Trockengewicht ergibt sich durch Umrechnung der Meßkonzentration in die Eichkonzentration.

C: Bestimmungsmethoden

1) Na, K, Ca flammenphotometrisch
2) Cl titrimetrisch
3) HST mit Merckotest (nach Berthelot)
4) Aldosteron radioimmunologisch (nach Vetter 1973)
5) Renin radioimmunologisch (nach Boucher 1967)
6) Cortisol radioimmunologisch (KIT der Fa. Malle)
7) Säure-Basenstatus nach Astrupmethode
8) Gehirnelektrolyte flammenphotometrisch (Lowry et al. 1942)

D: Statische Methoden

1) Zur Prüfung gleicher Vorbehandlung (hypertone Dehydratation) wurde eine einfache Varianzanalyse mit vorausgehender Prüfung auf Varianzengleichheit mit Hilfe des Barthlettests durchgeführt.
2) Zur Testung auf Gruppenunterschiede innerhalb der verschiedenen Behandlungsschritte wurde der Student's t-Test für abhängige Stichproben angewandt.
3) Bei der Untersuchung, ob unterschiedliche Behandlungsmethoden sich auf den Wasser- und Elektrolytgehalt der Gehirne ausgewirkt haben, wurde wie eingangs eine einfache Varianzanalyse mit vorheriger Testung auf Varianzengleichheit nach Barthlet sowie zur Feststellung von Unterschieden auf dem 95 %-Niveau ein Scheffétest verwandt. Bei ungleichen Varianzen wurde der Student's t-Test für unabhängige Stichproben nach vorheriger Prüfung durch den Walshtest durchgeführt (Kreyszik 1968).

III. ERGEBNISSE

a) Gruppe 1 (n = 6) (siehe Tabelle 1)
Das Gewicht der Kontrollgruppe schwankt zwischen 1180 g und 1530 g ($\bar{X}$ = 1300; s = ± 123).
Die HK-, Na-, K-, Ca- und Harnstoffwerte sowie der Säure-Basenstatus gleichen den Normalwerten entwicklungsentsprechender Kinder. Die Ca-Werte lagen oberhalb der Norm. Die Aldosteron- und Reninsekretion war starken Schwankungen (s = ± 12,58 bei $\bar{X}$ = 33,8 ng) unterworfen. Dies entspricht den Beobachtungen bei Säuglingen an der Universitätsklinik Tübingen.
Insgesamt lag die Aldosteron- und Reninbasissekretion deutlich über der Erwachsenennorm, was mit den Ergebnissen von Krause, Schillmöller und Hayduk (1972) sowie Sassard et al. (1975) übereinstimmt und für Aldosteron vor Urban et al. (1970) bestätigt wird.
Der Na- und K-Gehalt der Gehirne wies ähnliche Werte wie bei den anderen Arbeitsgruppen (Baethmann 1968; Reulen 1972) auf, wobei neben Speziesunterschieden die Differenz bezüglich der K-Werte methodisch bedingt sein dürfte. Der Wassergehalt ($\bar{X}$ = 79,6 %; s = ± 0,29) stimmte gut mit den Ergebnissen der obengenannten Gruppen überein, die Werte von 78,2 ± 0,7 % bei ihren Kontrolltieren fanden.

b) Gruppe 2 (n = 6) (siehe Tabelle 2)
Nach hypertoner Dehydratation stieg der Hämatokrit um durchschnittlich 8,5 % an (p = 0,002), der Natriumgehalt des Serums nahm von 137,8 ± 4,07 auf 166,5 ± 7,9 mval/l (p = 0,00001), der Chlorgehalt von 100,3 ± 3 auf 112,3 ± 4 mval/l (p = 0,00001), die Harnstoffwerte von 25 ± 4,6 auf 60,6 ± 28,1 (p = 0,03) signifikant zu.
Der gleichzeitige Abfall von Kalium von 4,7 ± 0,6 auf 3,7 ± 0,4 (p = 0,002) war von einer Calcium-Abnahme von 6,1 ± 0,8 auf 5,1 ± 1,3 mval/l begleitet, die jedoch nicht signifikant war.

Der Anstieg des Aldosterons und der Plasmareninaktivität von 41,6 ± 23,6 auf 221 ± 83,7 ng/l bzw. 5,6 ± 2,5 auf 88,2 ± 27,4 ng/l war mit (p = 0,003) bzw. (p = 0,001) signifikant.
Im Säure-Basenstatus war ein PH-Abfall (p = 0,005), ein Basendefizit (p = 0,001) und eine Abnahme des Standardbikarbonates (p = 0,01) im Sinne einer metabolischen Azidose zu verzeichnen. Beim O_2- und CO_2-Gehalt zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verlaufe der hypertonen Dehydratation. (Die Blutentnehme nach hypertoner Dehydratation erfolgte allerdings arteriell.) Die Gewichtsabnahme betrug zwischen 13,5 % und 23,1 % des Körpergewichts (p = 0,001). Der Absolutgehalt von Natrium im Gehirn stieg von 185 ± 3,1 auf 232,3 ± 8,6 mval/100 g Trockengewicht an (p = 0,001).
Die Kaliumkonzentration im Gehirn zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied bei einer Abnahme von 288 ± 8,9 auf 283 ± 17 mval/100 g Trockengewicht.
Nach hypertoner Dehydratation war ein Rückgang des Wassergehaltes des Gehirns von 79,6 % ± 0,29 auf 74,5 % ± 0,74 festzustellen (p = 0,001). Das entspricht einer noch höheren realen Volumenabnahme, vorausgesetzt, daß der Anteil des Trockengewichts konstant bleibt.

c) Gruppe 3 (n = 6) (siehe Tabelle 3)
In der mit Spironolacton vorbehandelten Gruppe zeigte sich neben einem wohl blutentnahmebedingten, geringen Hämatokritabfall eine Zunahme des Natrium von 139,2 ± 3,6 auf 146,3 ± 3,4 mval/l ohne begleitenden Chloranstieg sowie eine leichte Harnstofferhöhung von 23,2 ± 3,5 auf 41,7 ± 9,5 mg % bei gleichzeitiger Abnahme des Serum-Kalium von 4,5 ± 0,6 auf 3,8 ± 0,3 mval/l. Der Ca-Gehalt veränderte sich nicht signifikant. Der Säure-Basenstatus blieb ausgeglichen, das Gewicht konstant.

Der Natriumgehalt der Gehirne nahm von durchschnittlich 185 ± 3,1 auf 214 ± 2,5 mval/100 g TG zu (p = 0,0001). Die gleichzeitige Abnahme der Kaliumkonzentration im Gehirn von 288 ± 6 auf 278 ± 10,6 mval/100 g TG war nicht statistisch zu sichern.

d) Gruppe 4 (n = 4) (siehe Tabelle 4)
Bei der nach herkömmlichem Infusionsschema behandelten Gruppe zeigte sich nach Ende der primären Schockbehandlung bereits ein Hämatokritabfall um durchschnittlich 6,5 % bei etwa gleichbleibenden NaCl- und Harnstoffwerten, während der Kalium- und Calciumgehalt weiter abnahm.
Die Aldosteronsekretion zeigte bereits niedrigere Werte, obwohl die Plasmareninaktivität noch den Werten nach hypertoner Dehydratation entsprach oder sogar leicht zugenommen hatte. Der Säure-Basenstatus wies bereits eine deutliche Besserung mit Anstieg des PH und Abnahme des Basenverlustes bei Regeneration des Standardbikarbonatpools auf.
Nach Ende der Infusionsbehandlung hatte sich der Hämatokrit mit einem Abfall von 42,5 ± 1,3 % auf 32 % normalisiert (p = 0,00001). Das Serumnatrium hatte von 161,3 ± 4,6 auf 145 ± 6m6 mval/l abgenommen (p = 0,001), während die Kaliumkonzentration trotz elektrolytfreier Infusionslösung keine signifikante Änderung erfahren hatte. Das Absinken des Ca-Gehaltes von 5,8 ± 0,5 auf 4,9 ± 0,4 mval/l und des Chlors von 107,5 ± 5,1 auf 101,5 ± 4,2 war mit p = 0,03 bzw. p = 0,01 signifikant. Der Harnstoff änderte sich nicht wesentlich. Der Plasmaaldosteronspiegel sank im Verlaufe der Behandlung nur langsam, während die Plasmareninaktivität bei einem Abfall von 44,3 ± 16,8 auf 18,7 ± 11,6 ng/l eine weitgehende Normalisierung zeigte.
Der Säure-Basenstatus hatte nahezu physiologische Werte erreicht; die niedrigen Sauerstoffkonzentrationen sind größtenteils auf die zentralvenöse Abnahme bei starker peripherer Utilisation zurückzuführen. Der Absolutgehalt an Natrium im Gehirn hatte von 185 ± 3 auf 170,5 ± 3,4

mval : 100 g Trockengewicht ($p = 0,05$) bei konstanter Kaliumkonzentration abgenommen.
Der Wassergehalt der Gehirne war im Vergleich zur Kontrollgruppe von 79,6 $\pm$ 0,3 auf 81,8 $\pm$ 0,1 gestiegen ($p = 0,01$), wobei die reale Volumenzunahme bei konstantem Anteil des Trockengewichtes noch höher zu veranschlagen ist (Baethmann 1968).

e) Gruppe 5 (n = 7) (siehe Tabelle 5)
In der zusätzlich mit Fortecortin behandelten Gruppe zeigten sich nach Behandlung unter der Annahme einer auf gleiche Weise erfolgten hypertonen Dehydratation weitgehend ähnliche Befunde bezüglich des Hämatokrits, der Serumelektrolyte, des Harnstoffs sowie des Säure-Basenstatus.
Was die Höhe des Plasmaaldosteronspiegels anbelangt, sind die Unterschiede aufgrund der hohen Standardabweichung nicht zu verwerten.
Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe liesen sich im Bezug auf den Natriumgehalt der Gehirne sichern, der unter Therapie von 185 $\pm$ 3,1 auf 164,8 $\pm$ 6,8 mval/100 g TG ($p = 0,01$) absank, während sich auch hier keine signifikante Änderung des Kaliumgehaltes zeigte. Die Differenz von knapp 1 % im Wassergehalt bezüglich der Kontrolltiere erwies sich ebenfalls nicht als signifikant. Im Vergleich zu Gruppe 4 war bei kaum unterschiedlichen Gehirnelektrolyten der Wassergehalt der Gehirne von Gruppe 5 signifikant niedriger ($p = 0,01$).

f) Gruppe 6 (n = 6) (siehe Tabelle 6)
Die zusätzlich mit Aldosteron behandelten Tiere wiesen im Hinblick auf die Gruppen 4 und 5, was die Serumwerte nach hypertoner Dehydratation und nach Infusionstherapie anbelangt, keine signifikanten Unterschiede auf. Der verzögerte Rückgang des Aldosterons von > 500 auf 371,5 $\pm$ 141,2 ist auf die zum Teil unmeßbar hohen Werte nach Aldosterongabe zurückzuführen, da letzteres in den Radioimmunoassay eingeht.

Die Gehirnelektrolyte und der Wassergehalt des Gehirns zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede, was einer Normalisierung der bei Gruppe 4 durch herkömmliche Infusionsbehandlung im Sinne einer Wasserintoxikation veränderten Elektrolyt- und Wasserkonzentration gleichkommt.

g) Gruppe 7 (n = 6) (siehe Tabelle 7)
Für die Behandlungsgruppe, die zusätzlich zur Standardinfusion eine Gabe Spironolacton erhielt, ist hinsichtlich der Serumparameter wie bei den Gruppen 4 - 6 kein signifikanter Unterschied festzustellen.
Eine Kreuzreaktion zwischen Aldosteron und Spironolacton konnte ausgeschlossen werden, da selbst eine 10.000-fache Menge keinen Effekt auf die Standardkurve bewirkte.
Der Natriumgehalt der Gehirne entspricht ebenso wie die Wasserkonzentration der Kontrollgruppe.
Im Vergleich zu Gruppe 4 liegt die Wasserkonzentration deutlich niedriger, die Natriumkonzentration höher ($p = 0{,}00001$). Lediglich beim Kaliumgehalt ist eine statistisch gesicherte Zunahme von $285{,}7 \pm 8{,}9$ auf $310{,}7 \pm 9$ mval/100 g TG zu verzeichnen ($p = 0{,}01$).

Mittelwertstabelle

		KG	HK	Na	K	Ca	Cl	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	Fett
I	$\bar{X}$	1300	37,5	138,5	4,5	6,6	99,9	4,3	33,8	3,3	-	6,3	79,7%	185	288,7	5,3%
	S	123,3	1,8	2,9	0,2	0,4	1,9	4,1	12,6	1,1	-	0,4	0,3	3,0	8,9	0,1
II	$\bar{X}$ vor	1339	36,2	137,9	4,8	6,1	100,3	25,0	41,6	5,6	-	-	-	-	-	-
	S "	200	1,2	4,1	0,6	0,8	3,0	4,7	23,6	2,5	-	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	1100	44,7	166,5	3,7	5,1	112,3	60,7	221,0	88,5	-	6,1	74,5%	232,3	283,3	5,6%
	S "	147,1	3,1	7,9	0,4	1,3	40	28,2	82,7	27,4	-	0,6	0,7	8,6	17,1	0,3
III	$\bar{X}$ vor	1304	35,5	139,2	4,5	6,3	97,8	23,2	29,3	12,4	-	-	-	-	-	-
	S "	171,2	1,6	3,7	0,6	0,4	3,6	3,5	18,3	5,1	-	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	1305	32,7	146,3	3,8	6,2	96,0	41,7	13,3	17,3	-	6,4	80,9%	214,0	278	5,2%
	S "	180,3	1,5	3,4	0,3	0,4	4,2	9,5	5,9	9,3	-	0,3	0,4	2,5	3,8	0,3
IV	$\bar{X}$ vor	1540	32,5	140,0	4,6	7,1	97,3	35,0	187,5	7,1	3,0	-	-	-	-	-
	S "	188,3	0,6	1,6	0,2	0,1	3,2	5,3	194,4	4,5	0	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	1328	42,5	161,3	2,8	5,8	107,5	68,6	742,5	44,3	10	-	-	-	-	-
	S "	168,2	1,3	4,6	0,6	0,5	5,1	4,0	730,9	16,8	1,4	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	-	32,0	145,0	2,3	5,0	101,5	61,2	236,0	18,7	8,5	7,1	81,8%	170,5	299,0	5,5%
	S Thera-pie	-	0	6,6	0,3	0,4	4,2	12,4	72,0	11,6	4,3	0,3	0,1	3,4	5,0	0,2
V	$\bar{X}$ vor	1641,4	32,7	138,8	4,9	6,7	97,1	37,5	165,1	18,4	4,2	-	-	-	-	-
	S "	134,7	1,9	2,0	0,7	0,8	2,2	6,9	77,3	9,1	1,6	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	1434,3	44,0	162,0	3,2	5,9	117,1	79,3	545,6	84,5	13,8	-	-	-	-	-
	S "	110,8	2,9	6,3	0,3	0,9	18,9	8,0	365,9	28,6	4,5	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	-	31,0	144,9	3,2	4,3	102,1	73,8	206,6	31,2	8,0	6,6	79 %	164,8	280	5,9%
	S Thera-pie	-	2,4	8,4	1,1	0,6	4,9	7,1	175,2	19,6	6,5	0,4	0,8	6,8	6,3	0,4

Mittelwertstabelle (Fortsetzung)

		KG	HK	Na	K	Ca	Cl	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	Fett
VI	$\bar{X}$ vor	1523,3	31,8	140,2	4,6	6,1	98,0	39,7	74,4	23,4	-	-	-	-	-	-
	S "	292,4	1,5	1,8	0,5	0,3	2,8	8,3	43,8	9,1	-	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	1138	44,2	161,2	2,7	4,6	109,3	95,4	496,1	99,6	-	-	-	-	-	-
	S "	147,3	2,3	7,0	0,7	0,5	6,7	25,5	728,3	39,1	-	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	-	31,3	151,2	2,6	3,6	101,2	108,8	371,8	49,3	-	6,3	78,5	187,3	273,3	5,6%
	S Thera-pie	-	1,5	6,1	0,8	0,5	5,4	32,5	141,3	28,2	-	0,4	1,1	1,6	2,9	0,2
VII	$\bar{X}$ vor	1616,7	33,7	139,3	4,8	6,7	96,7	33,1	51,9	6,7	-	-	-	-	-	-
	S "	257,7	1,0	2,5	0,4	0,5	4,8	8,4	34,0	4,2	-	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	1300,0	44,7	164,7	3,0	5,0	114,0	75,8	261,2	52,7	-	-	-	-	-	-
	S "	209,4	3,7	2,3	0,7	0,4	4,8	8,6	149,4	50,9	-	-	-	-	-	-
	$\bar{X}$ nach	-	33,3	149,3	2,9	4,0	103,2	73,7	52,7	31,6	-	6,0	79,5%	184,3	310,7	6,4%
	S Thera-pie	-	1,9	6,7	0,7	0,7	2,1	12,4	10,5	25,1	-	0,3	0,5	7,8	9,0	0,5

Tabelle 1 (Kontrollgruppe)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
1)	1530	39	136	4,5	6,7	98	-	22,5	2,2	3	6.55	79,3%	186	296	-	-	-	-	-	5,3%
2)	1250	36	139	4,7	6,9	102	38	56,5	2,55	-	6,49	79,9%	180	276	-	-	-	-	-	5,2%
3)	1280	38	137	4,7	6,9	100	43	38,7	37,5	-	6,29	79,4%	184	284	-	-	-	-	-	5,2%
4)	1330	34	137	4,6	6,5	101	43	25,0	2,5	-	6,51	79,8%	184	292	-	-	-	-	-	5,2%
5)	1230	36	138	4,6	6,5	99		33,3	4,15	-	6,62	80,0%	188	284	-	-	-	-	-	5,4%
6)	1180	37	144	4,1	7,6	97	41	27,0	4,8	-	5,54	79,5%	188	300	-	-	-	-	-	5,5%
$\bar{X}$	1300	36,67	138,5	4,53	6,85	99,5	43,0	33,83	3,33	-	6,3	79,7%	185	289	-	-	-	-	-	5,3%
S	123,3	1,75	2,88	0,23	0,41	1,87	4,08	12,58	1,1	-	0,4	0,3%	3,03	8,91	-	-	-	-	-	0,1

Tabelle 2 (Hyperton dehydrierte Gruppe)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
1) vor	1130	35	139	5,1	6,1	100	27	80,6	5,9	-	-	-	-	-	7,4	38,9	68,4	-0,6	23,7	-
nach	890	47	180	4,4	2,9	109	27	254,0	110,2	-	5,38	74,5%	232	300	-	-	-	-	-	5,9%
2) vor	1200	36	136	5,3	6,6	105	20	40	2,7	-	-	-	-	-	7,38	36,9	72,4	-2,1	22,8	-
nach	1100	43	160	3,7	4,2	118	43	74	44,7	-	6,01	74,5%	220	276	7,30	32,4	88	-9,5	17,1	5,5%
3) vor	1190	36	140	5,3	6,1	99	20	20,8	3,9	-	-	-	-	-	7,38	32,5	82,5	-5,5	18,7	-
nach	1030	40	168	3,7	5,9	110	75	324	121,8	-	6,16	74,3%	240	272	7,19	36,8	81,1	-12,7	13,7	5,1%
4) vor	1665	37	142	3,8	6,6	102	27	19,3	4,3	-	-	-	-	-	7,42	36,3	75,2	-0,9	22,9	-
nach	1340	43	169	3,7	6,4	116	64	233	93,4	-	7,14	75,7%	244	304	7,24	28,6	94,6	-13,7	11,9	5,4%
5) vor	1430	35	137	4,5	4,5	96	32	51,2	9,6	-	-	-	-	-	7,45	39,2	68,6	2,0	26,6	-
nach	1100	48	164	3,2	5,2	113	48	201	85,5	-	5,62	73,4%	228	288	7,14	24,8	90,1	-19,6	10,9	5,9%
6) vor	1360	38	141	4,5	6,7	100	24	37,5	7,2	-	-	-	-	-	7,38	31,0	84,4	-5,2	19,0	-
nach	1150	47	158	-	5,8	108	107	240	73,5	-	6,21	74,8%	230	260	7,18	32,1	89,0	-14,7	11,7	5,5%

Tabelle 3 (Hypertone Dehydratation nach Spironolacton-Vorbehandlung)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
1) vor	1360	36	144	4,3	6,1	102	25	25,6	11,3	-	-	-	-	-	7,42	29,2	84,4	-5,3	18,4	-
nach	1420	35	146	3,7	6,6	92	53	17,3	9,6	-	6,49	80,7%	216	288	7,37	38,1	67,2	-2,2	22,0	4,9
2) vor	1260	35	141	4,5	6,4	95	20	43,8	-	-	-	-	-	-	7,37	35,4	82,0	-3,3	20,9	-
nach	1200	32	150	3,9	6,4	93	48	13,7	-	-	6,22	80,8%	216	272	7,42	36,6	70,8	-0,7	23,0	5,6
3) vor	1300	38	140	3,9	6,1	99	27	58,5	7,2	-	-	-	-	-	7,44	34,6	80,6	-4,8	22,9	-
nach	1340	34	145	3,5	5,8	98	42	22,4	21,6	-	6,58	80,8%	214	280	7,39	32,3	77,5	-0,7	19,3	5,0
4) vor	1050	35	138	4,7	5,7	95	20	22,6	19,8	-	-	-	-	-	7,36	34,6	68,3	-5,4	19,0	-
nach	1060	32	146	3,4	5,7	99	40	13,5	12,4	-	6,16	81,4%	216	288	7,38	37,6	69,6	-2,6	21,6	4,9
5) vor	1275	33	139	4,0	6,5	94	27	13,5	14,9	-	-	-	-	-	7,39	35,2	71,6	-3,4	20,7	-
nach	1150	32	150	4,2	6,4	102	42	5,7	31,7	-	6,22	81,1%	216	280	7,36	36,9	71,5	-4,2	20,3	5,5
6) vor	1580	36	133	5,6	6,1	102	20	12,0	8,8	-	-	-	-	-	7,37	35,7	74,5	-4,3	20,1	-
nach	1560	31	141	4,2	6,4	92	25	9,1	11,3	-	6,83	80,3%	210	260	7,40	35,3	70,3	-2,8	21,3	5,3

Tabelle 4 (Hypertone Dehydratation und herkömmliche Therapie)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
1) vor	1600	33	140	4,7	7,1	100	37,5	50	4,25	3	-	-	-	-	7,4	39,3	81,9	-0,4	23,7	-
nach	1360	43	158	2,4	5,8	109	64,2	280	62,2	10	-	-	-	-	7,17	47,8	36,3	-9,7	17,0	-
nach S	-	37	156	2,3	5,2	108	64,2	250	47,8	-	-	-	-	-	7,28	48,2	39,5	-3,5	22,0	-
nach E	-	32	144	2,1	4,7	103	58,9	200	36	12	7,36	81,8%	172	300	7,32	46,4	42,1	-1,8	23,3	5,2%
2) vor	1380	32	142	4,8	7,1	94	37,5	325	2,6	3	-	-	-	-	7,38	36,4	76,6	-3,3	20,9	-
nach	1230	44	162	3,4	6,2	110	70	181,5	24,5	11	-	-	-	-	7,21	39,3	46,2	-9,42	16,4	-
nach S	-	35	162	3,0	5,5	107	80	250	28,8	18	-	-	-	-	7,21	48,6	34,8	-7,32	18,9	-
nach E	-	32	150	2,8	5,5	101	70	200	10,5	12	7,02	81,7%	174	304	7,35	44,3	29,9	-0,9	23,8	5,7%
3) vor	1400	33	140	4,3	7,1	95	27	-	12,3	3	-	-	-	-	7,39	35,8	71,7	-3,1	21,9	-
nach	1170	42	160	3,3	6,1	100	70	275	36,9	8	-	-	-	-	7,06	62,2	24,4	-10,9	17,1	-
nach S	-	35	163	2,7	5,4	102	91	250	38,2	9	-	-	-	-	7,21	54,1	29,1	-5,2	21,1	-
nach E	-	32	150	2,3	4,7	96	64	200	14,4	7	6,82	81,7%	170	292	7,31	41,7	35,2	-4,7	20,4	5,6%
4) vor	1780	33	138	4,5	7,0	100	38	-	9,2	3	-	-	-	-	7,39	35,5	84,2	-3,2	20,9	-
nach	1550	41	159	2,2	5,2	111	74	600	53,4	11	-	-	-	-	7,19	42,5	38,8	-10,7	16,7	-
nach S	-	36	155	2,2	5,8	110	59	425	58,8	9	-	-	-	-	7,25	42,9	40,2	-7,4	18,3	-
nach E	-	32	136	2,1	4,9	106	46	344	13,6	3	7,36	81,9%	166	300	7,36	39,6	43,8	-2,8	21,8	5,3%

Tabelle 5 (Hypertone Dehydratation und herkömmliche Therapie und Dexamethason)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
1) vor	1650	35	138	5,5	8,0	97	37,5	262	23,9	3	-	-	-	-	7,4	38,4	79,8	-0,9	23,1	-
nach	1550	45	164	3,5	5,5	116	91	1275	103	11	-	-	-	-	7,0	52,7	36,1	-15,4	12,6	-
nach S	-	33	171	2,3	4,3	113	91	431	122	9	-	-	-	-	7,28	44,6	33,8	-5,5	20,4	-
nach E	-	29	151	1,8	3,6	106	80,3	187,5	16,8	4	6,89	79,5%	166	284	7,28	41,3	31,6	-6,3	18,9	5,5%
2) vor	1600	32	137	5,5	8,2	101	42,8	-	5,1	4	-	-	-	-	7,41	37,6	83,7	-0,8	23,2	-
nach	1510	41	162	3,4	6,6	107	80,3	794	130	14	-	-	-	-	7,12	47,7	39,7	-12,1	15,1	-
nach S	-	30	163	3,1	5,8	109	69,6	500	153,6	10	-	-	-	-	7,36	38,2	41,3	-6,9	18,3	-
nach E	-	28	146	2,8	4,3	102	64,2	563	-	3	7,0	78%	164	276	7,33	38,6	32,7	-5,0	19,8	5,6%
3) vor	1650	31	138	5,6	6,5	99	48,2	133,7	12,5	3	-	-	-	-	7,41	38,2	93,9	-0,4	20,0	-
nach	1520	46	163	3,4	6,9	111	80,3	337,5	62,8	8	-	-	-	-	7,01	61,0	32,0	-13,6	15,9	-
nach S	-	35	162	3,4	6,1	108	69,6	268,8	60,0	8	-	-	-	-	7,13	62,8	30,7	-6,9	13,5	-
nach E	-	33	146	3,7	4,5	102	64,2	212,5	-	3	6,8	79,9%	170	272	7,32	38,5	31,9	-5,6	16,9	6,3%
4) vor	1810	33	137	4,2	6,6	97	32	167,5	-	4	-	-	-	-	7,41	32,5	74,8	-3,6	23,6	-
nach	1470	47	158	3,2	7,0	112	85	337,5	53,4	12	-	-	-	-	7,18	43,7	38,7	-10,6	15,0	-
nach S	-	36	162	3,1	5,6	113	80	375	70,8	16	-	-	-	-	7,21	44,0	46,8	-8,9	19,3	-
nach E	-	32	146	5,2	4,1	105	74	125	-	20	6,19	78,6%	176	288	7,27	37,9	29,9	-8,5	19,3	6,1%

Tabelle 5 (Fortsetzung)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
5) vor	1510	32	139	4,9	6,0	96	27	206,3	25,2	7	-	-	-	-	7,43	35,3	76,9	-0,9	22,8	-
nach	1310	40	154	2,8	4,5	103	69	425	88,2	19	-	-	-	-	7,27	30,0	40,7	-12,0	13,4	-
nach S	-	35	159	2,8	4,6	102	69	293,8	97,5	13	-	-	-	-	7,36	33,6	39,8	-6,0	18,5	-
nach E	-	33	130	3,4	5,6	92	80	246,8	43,9	5	6,27	78,4%	164	288	7,34	42,7	35,7	-2,4	22,4	6,4%
6) vor	1810	34	142	3,8	6,2	95	37,5	56,3	-	5	-	-	-	-	7,40	42,3	78,9	-1,2	25,9	-
nach	1420	47	174	3,0	5,5	112	69	400	-	19	-	-	-	-	7,05	41,0	34,7	-16,9	11,0	-
nach S	-	36	176	3,0	5,0	112	74	177,5	-	32	-	-	-	-	7,3	37,1	32,7	-7,4	17,8	-
nach E	-	34	156	2,6	4,1	106	80	17,5	-	8	6,92	78,3%	158	276	7,33	44,1	30,8	-2,3	22,7	5,8%
7) vor	1460	32	141	4,6	6,5	95	37,5	-	25,2	-	-	-	-	-	7,37	39,3	72,6	-2,3	22,1	-
nach	1260	42	159	3,3	5,6	111	80,9	250	69,6	-	-	-	-	-	7,07	48,0	38,2	-14,2	13,5	-
nach S	-	31	159	3,2	4,5	109	80,3	200	85,8	-	-	-	-	-	7,23	42,6	36,4	-8,6	17,4	-
nach E	-	29	139	3,0	4,0	102	74	93,8	33,0	-	6,35	80%	156	280	7,31	38,9	33,5	-6,0	19,1	5,7%

Tabelle 6 (Hypertone Dehydratation und herkömmliche Therapie und Aldosteron)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
1) vor	1480	33	141	4,3	6,6	98	48	25	-	4	-	-	-	-	7,39	38,9	79,7	-1,3	22,9	-
nach	1170	47	168	4,4	5,3	118	139	115	-	17	-	-	-	-	7,0	45,6	36,7	-17,6	10,9	-
nach S	-	35	178	4,2	5,5	119	144	500	-	21	-	-	-	-	7,15	50,1	35,3	-9,9	17,0	-
nach E	-	32	155	4,1	4,1	106	160	384	-	14	6,5	77,6%	190	276	7,26	38,9	38,9	-8,6	17,0	6,5%
2) vor	1260	30	140	44	5,9	99	48	80	36	-	-	-	-	-	7,39	37,5	83,4	-2,1	22,1	-
nach	950	41	150	2,2	4,2	102	80,3	235	140,4	17	-	-	-	-	7,04	54,0	36,4	-13,9	14,2	-
nach S	-	32	155	2,0	3,4	103	85	500	102	19	-	-	-	-	7,16	45,7	34,3	-109	15,8	-
nach E	-	29	142	2,3	3,0	95	125	500	67,6	20	5,75	77%	190	276	7,21	52,8	32,6	-5,7	20,5	6,8%
3) vor	1810	32	142	5,5	5,8	97	26	40	12,7	3	-	-	-	-	7,37	42,1	78,6	-0,8	23,7	-
nach	1330	44	155	2,7	4,1	105	117	117	62,5	15	-	-	-	-	7,13	38,4	32,5	-14,6	12,4	-
nach S	-	35	159	2,7	3,6	106	117	500	76,8	-	-	-	-	-	7,3	37,6	30,8	-7,1	18,6	-
nach E	-	33	155	3,1	3,7	102	107	500	44	-	6,08	79,5%	186	264	7,32	37,8	28,6	-6,0	18,9	6,4%
4) vor	1200	31	142	4,6	6,5	95	37	135,8	-	-	-	-	-	-	7,38	40,7	72,9	-0,9	23,4	-
nach	1010	45	166	2,1	4,7	113	91	227,5	-	-	-	-	-	-	7,14	43,3	35,4	-12,6	14,3	-
nach S	-	34	173	2,3	3,9	115	96	500	36	-	-	-	-	-	7,3	41,6	33,9	-5,3	19,9	-
nach E	-	32	156	2,4	3,3	104	112	385	33,6	-	6,08	79,8%	184	284	7,33	37,6	32,8	-5,5	19,2	6,6%

Tabelle 6 (Fortsetzung)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
5) vor	1460	31	138	4,5	5,9	103	42	91,2	23,4	-	-	-	-	-	7,39	38,9	88,1	-1,3	22,9	-
nach	1100	42	163	2,5	4,5	116	75	307	96	13	-	-	-	-	7,19	89,5	39,4	-15,3	11,9	-
nach S	-	33	167	2,1	3,6	118	69	700	48	-	-	-	-	-	7,26	42,3	36,6	-7,2	18,5	-
nach E	-	30	145	1,8	3,3	106	69	115	14,8	9	6,27	79,1%	184	276	7,32	34,0	32,4	-7,8	17,0	6,4%
6) vor	1930	34	138	4,3	6,0	96	37	-	21,5	-	-	-	-	-	7,39	38,7	72,7	-1,5	22,7	-
nach	1270	46	165	2,3	5,2	105	75	197,5	-	10	-	-	-	-	7,0	52,3	38,4	-16,0	12,6	-
nach S	-	35	167	2,3	4,1	105	91	400	110,4	13	-	-	-	-	7,2	47,2	36,3	-8,4	17,9	-
nach E	-	32	154	2,3	4,1	94	80	347,5	86,4	-	6,85	78,1%	190	264	7,26	43,9	32,8	-6,5	19,2	6,7%

Tabelle 7 (Hypertone Dehydratation und herkömmliche Therapie und Aldactone)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
1) vor	1900	34	135	4,4	6,4	97	27	115	2,25	5	-	-	-	-	7,37	41,2	79,1	-1,3	23,2	-
nach	1320	48	162	2,1	4,4	116	75	325	27,3	26	-	-	-	-	7,08	29,9	31,5	-18,9	8,6	-
nach S	-	37	163	2,1	3,5	115	75	58,5	15,9	33	-	-	-	-	7,21	35,8	30,6	-12,2	13,9	-
nach E	-	35	140	2,0	4,5	105	69	41,5	29,7	23	5,71	80,2%	194	312	7,36	33,3	29,4	-6,1	18,3	6,5%
2) vor	1930	32	141	4,8	6,8	98	32	65	4,2	-	-	-	-	-	7,40	39,7	81,2	-0,2	23,9	-
nach	1480	43	162	2,8	5,6	115	64	275	92,8	-	-	-	-	-	7,13	25,4	36,7	-18,7	8,2	-
nach S	-	35	169	2,1	4,2	116	69	132,5	74,0	-	-	-	-	-	7,26	29,6	35,4	-12,6	12,9	-
nach E	-	32	150	3,8	4,4	103	64	47,5	35,5	-	6,29	79,1%	178	296	7,31	37,5	28,7	-6,7	18,4	6,9%
3) vor	1380	34	140	5,2	7,7	99	27	38,8	13,8	9	-	-	-	-	7,37	38,5	76,5	-2,4	22,0	-
nach	1100	39	166	3,1	5,6	112	91	57,5	27,3	34	-	-	-	-	7,16	46,6	31,4	-10,6	16,2	-
nach S	-	33	168	3,0	4,7	114	96	65,0	27,3	46	-	-	-	-	7,22	55,5	30,2	-6,7	18,4	-
nach E	-	32	144	2,5	4,7	100	96	53,7	14,6	-	5,60	80,1%	190	316	7,31	37,5	28,7	-6,7	18,4	5,5%
4) vor	1360	34	140	4,9	6,4	98	37,5	22,5	8,25	6	-	-	-	-	7,39	35,5	84,2	-3,2	20,9	-
nach	1040	43	165	3,3	4,8	110	75	297	138	40	-	-	-	-	7,10	30,4	38,7	-17,1	9,8	-
nach S	-	37	162	2,9	3,9	111	69	105	88,8	50	-	-	-	-	7,25	38,6	36,5	-9,2	16,4	-
nach E	-	35	150	2,5	3,8	102	64	67,5	78	50	6,08	79,1%	178	316	7,39	37,5	45,9	-2,1	22,1	6,1%

Tabelle 7 (Fortsetzung)

	KG	HK	Na_S	K_S	Ca_S	Cl_S	HST	PA	PRA	PC	HG	H_2O_G	Na_G	K_G	PH	PCO_2	PO_2	BE	ST-Bi	Fett
5) vor	1450	33	142	5,2	6,5	98	27	35	7,7	-	-	-	-	-	7,41	38,2	81,3	-0,4	23,6	-
nach	1280	46	165	4,2	4,7	109	75	132,4	18	-	-	-	-	-	6,85	84,0	-	-16,2	14,3	-
nach S	-	35	164	3,5	3,5	108	75	77,5	31,2	-	-	-	-	-	7,13	51,8	36,0	-10,4	16,8	-
nach E	-	31	153	3,5	2,7	103	80	43,4	25,6	-	6,22	79,2%	176	320	7,25	37,0	35,0	-9,9	15,8	6,4%
6) vor	1680	35	138	4,3	6,3	100	48	35	3,8	6	-	-	-	-	7,38	38,9	72,2	-1,9	22,4	-
nach	1580	49	168	2,7	5,3	122	75	480	12,8	11	-	-	-	-	7,13	38,2	-	-14,7	12,4	-
nach S	-	38	172	2,3	4,5	119	80	193,4	16,5	19	-	-	-	-	7,22	38,6	-	-10,7	15,4	-
nach E	-	35	159	2,8	4,1	106	69	62,5	5,9	9	6,0	79,3%	190	304	7,36	35,8	-	-4,8	19,7	6,8%

IV. DISKUSSION

a) Pathophysiologie der hypertonen Dehydratation

Durch die Gabe von 10 %iger Ochsengalle und 15 %iger Natriumsulfatlösung per Magensonde wurde bei den Tieren entsprechend der kindlichen Enteritis eine Diarrhoe ausgelöst. Sie stellt neben durch Hyperpyrexie, Hyperventilation, Erbrechen und erhöhte Perspiratio insensibilis bedingte Wasserverluste einen der wichtigsten pathogenetischen Faktoren der die kindliche Enteritis komplizierenden hypertonen Dehydratation dar (Macunlay et al. 1961). Daneben wird - abgesehen von der Virus- oder Bakterienätiologie (Bannister et al. 1975, Finberg 1969, Riegel und Kossel 1964, Schönberg 1974) jener primär banalen Infekte - auch der auf eine durch genannte Noxen entzündlich oder infektiös-toxisch (Schönberg 1974) vorgeschädigte Darmschleimhaut treffenden hyperosmolaren Nahrung eine pathogenetische Rolle zugeschrieben (Gamble 1929, Gamsu 1975, Finberg 1973, Roosenbloom et al. 1976, Winters et al. 1964). Aus Gründen dieser "physiologischen Ähnlichkeit" wurde die enterale der parenteralen, von Sotos und Mitarbeitern angewandten Induktion der hypertonen Dehydratation vorgezogen (Sotos et al. 1960).
Die Diarrhoe führt einerseits aufgrund der Hyperosmolarität, andererseits aufgrund der Reizwirkung des Lösungsgemisches, zu massiven Wasserverlusten durch Sequestration von Flüssigkeit in den Darm - sowohl auf Kosten des Intra- als auch des Extrazellulärraumes (Beitzke 1972, Finberg 1969, Katcher et al. 1953). Der Wasserverlust führt zum Volumenmangel und - je nach Schweregrad - zur Zentralisation (Kerpel-Fronius et al. 1951) als "Sympathikotoner Schutzreaktion zur Sicherung von Herz- und Gehirndurchblutung" (Bierich 1972).
Reicht die verfügbare intrazelluläre Wasserkapazität nicht mehr aus, um das Extrazellulärvolumen aufrecht zu erhalten,

kommt es zur Hämokonzentration mit Hämatokritanstieg und später zu einer sludgebedingten Mikrozirkulationsstörung. Diese führt ihrerseits zu anaerober Glykolyse mit vermehrtem Laktatanfall und konsekutiver metabolischer Azidose (Bierich 1972, Lutz et al. 1974). In ihrem Gefolge kommt es zur Verdrängung von intrazellulärem Kalium durch H-Ionen (Darrow et al. 1949, Hungerland 1958). Gleichzeitig werden die Säuren zur Kompensation der Azidose als K-Salze auszuscheiden versucht, wodurch die bei der hypertonen Dehydratation vielfach auftretende Hypokaliämie (Bruck et al. 1968 a, Finberg et al. 1970, Ironside et al. 1970, Katcher et al. 1953) abgesehen von den enteralen, diarrhoebedingten Kaliumverlusten erklärt werden dürfte.
Da das Natrium zur Aufrechterhaltung des Extrazellulärraumes notwendig gebraucht wird, erfolgt "wahrscheinlich als Ausdruck einer Nebennierenbeteiligung" (Katcher et al. 1953) eine vermehrte Natriumrückresorption in der Niere (Hungerland 1958).
Bei weiter reduziertem Blutvolumen entfällt die anorganische Salzdiurese infolge einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate (Bruck et al. 1968 a, Finberg et al. 1964), gleichzeitig kommt es zu Azotämie, Verstärkung der Azidose und eventuellem Anstieg des Kalium. Mitbedingt durch eine Na-K-Pumpenstörung (Beitzke 1972), wird schließlich ein Teil des intrazellulären Kalium durch Na- und H-Ionen ersetzt. Aus dieser "Transmineralisation" (Beitzke 1972) resultiert eine intrazelluläre Azidose und Hypernatriämie (Darrow et al 1949, Hungerland 1958), die nicht nur Erythrozyten (Petreymann et al. 1974), sondern auch Gewebe wie die Muskulatur (Dubois 1972) und das Gehirn (Hogan et al. 1969, Finberg 1969) betreffen.
Entlang dem nunmehr zellwärts gerichteten osmotischen Gradienten folgt Wasser nach, wodurch es zum Zelloedem kommt. Der zuletzt geschilderte Vorgang entspräche einer hypotonen Dehydratation. Da der Wasserverlust des Extrazellulärraumes größer als der Elektrolytverlust ist, kommt es auch

zur Hypernatriämie des Extrazellulärraumes. Wahrscheinlich ist dabei ein auch am Colon vorhandener Schutzmechanismus vor gravierenden Elektrolytverlusten im Sinne eines Hyperaldosteronismus mit Natriumretention und Kaliurese (Rubens et al. 1972) wirksam. Hinzu kommen die verstärkte Perspiratio insensibilis und die hyperpyrexiebedingten Wasserverluste.

Es ist anzunehmen, daß beide Pathomechanismen nebeneinander ablaufen und zu den klassischen Befunden der hypertonen Dehydratation führen: einerseits einer oedematösen Schwellung einzelner Organe - so insbesondere des Gehirns (was an anderer Stelle noch eingehend erörtert werden soll) - andererseits zu einer Abnahme des Extrazellulärraumes mit Durstexsikkose und Schocksymptomatik (Beitzke 1972). Als deren klinische Zeichen traten bei den Tieren Tachpnoe (zw. 68 und 122/min), gelegentlich auch Kussmaul- und Hechelatmung und Tachykardie (mit Frequenzen von 170-240/min) auf; außerdem fanden sich als Hinweis auf die zentralisationsbedingte, periphere Minderdurchblutung kalte Ohren bei einer zentralen, durch Durst hervorgerufenen Temperaturerhöhung auf Werte zwischen 38,2 und 38,6 Grad Celsius sowie trockene Schleimhäute und reduzierter Turgor. Entsprechende Befunde erhoben Riegel und Kossel (1964), Beitzke (1972), Emmerich et al. (1975), Schachinger (1975) bei Säuglingen und Kleinkindern mit hypertoner Dehydratation.

Da die Regulationsbreite des Säuglings eingeschränkt und die Kompensationsmechanismen noch nicht voll ausgereift sind (Urban et al. 1971, Hollmann et al. 1970, Lutz et al. 1974), ist die Schocktoleranz in diesem Alter gering. Eine der Hauptursachen stellt neben der gemäß der Körperoberfläche erhöhten perspiratio insensibilis durch Lunge und Haut die Unreife der kindlichen Nierenfunktion dar, die infolge mangelnder Konzentrationsfähigkeit zur Ausscheidung einer bestimmten Molenlast mehr Flüssigkeit benötigt als der Erwachsene. Daraus resultiert der hohe Wasserum-

satz des Säuglings, der im Alter von 7 Monaten bis zu einem Zehntel seines Körpergewichts - das entspricht der Hälfte seines Extrazellulärwassers - austauscht (Bierich 1972). Die Störanfälligkeit des kindlichen Wasserhaushaltes ist mit diesen Daten hinreichend zu erklären.

b) Die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems bezüglich des Wasser- und Elektrolythaushaltes

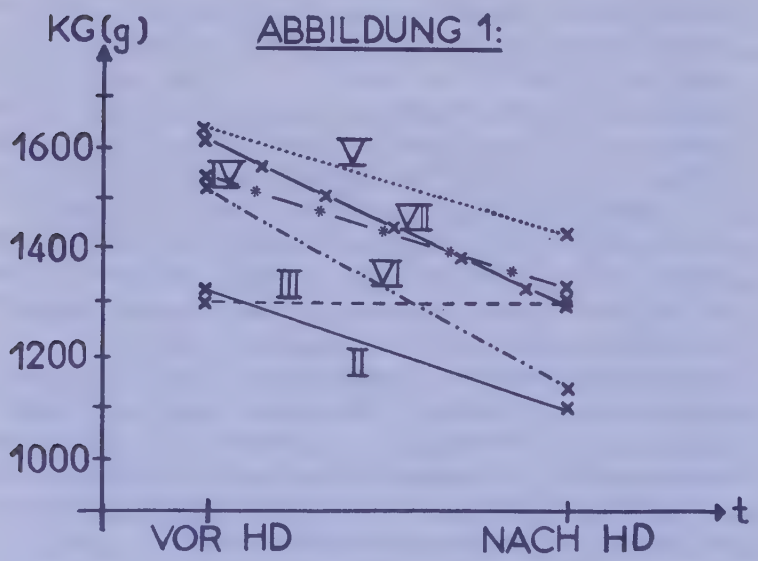
Als Bindeglied in der pathophysiologischen Kette bietet sich das über verschiedene Regelkreise in den Wasser- und Elektrolythaushalt eingreifende Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem an:
Der bei der hypertonen Dehydratation obligat vorhandene Wasserverlust, der bis zu 15 % des Körpergewichtes und mehr betragen kann (Hogan et al. 1969), führt infolge von Volumenverminderung und dadurch bedingtem Druckabfall zu einer Verminderung der glomulären Filtrationsrate (Haddow et al. 1974, Hungerland 1958). Damit kommt es durch Barorezeptorstimulation zu einer Zunahme des im juxtaglomerulären Apparates der Niere produzierten Renin. Unter seiner Wirkung wird aus dem aus der Leber stammenden α_2-Globulin Angiotensinogen Angiotensin I gebildet, das selbst durch ein ubiquitär im Körper vorhandenes "converting-enzyme" in das vasopressorisch wirksame Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II ist seinerseits Hauptstimulator der Aldosteronsekretion (Krück 1968). Der bei hypertoner Dehydratation ebenfalls vorhandene absolute Salzverlust führt wahrscheinlich ebenfalls zur Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (Müller 1971, Peart 1965). Die angiotensinstimulierte Aldosteronsekretion führt ihrerseits zu vermehrter tubulärer Natriumreabsorption und entsprechendem Wassernachstrom sowie zur Kaliumexkretion. Außerdem wirkt Aldosteron auf Schweiß- und Speicheldrüsen (Spach et al. 1964) und Colon im Sinne einer Förderung

des Natrium-Influx und des Kalium-Eflux (King et al. 1974). Zudem wirkt das hypothalamo-hypophysäre System über eine - wenn auch geringe - ACTH-stimulierbare Renin-Ausschüttung (Müller 1971, Peytremann et al. 1974), wie auch von Lockett im Tierversuch an adrenalektomierten Katzen gezeigt werden konnte (Lockett et al. 1963). Hinzu kommen gleichsinnig wirkende nervale Reize. Nach Peytremann dürfte die renin-stimulierte Steigerung der Aldosteronausschüttung jedoch überwiegen (Peytremann et al. 1974), wie auch Müller an in-vivo und in-vitro-Resultaten zeigen konnte (Müller 1971). Ob der für die Oedemgenese der Organe und den Wasserverlust ins Interstitium verantwortliche sekundäre Hyperaldosteronismus auch für das cerebrale Oedem bei der hypertonen Dehydratation verantwortlich ist, wurde bislang nicht zweifelsfrei geklärt, da aufgrund der Ergebnisse von Baethmann und Koczorek eher eine protektive Rolle des Aldosterons an der Hirnzelle anzunehmen ist (Baethmann et al. 1970, Koczorek 1968). Neben den genannten Mechanismen greift auch der Kaliumspiegel regelnd in die Aldosteronsekretion ein, indem sich ein Kaliumanstieg fördernd, ein Kaliumabfall im Serum hemmend auf die Mineralocorticoid-Produktion auswirkt (Krück 1968, Müller 1971).
Bezüglich der hypertonen Dehydratation dürfte der zuletzt genannte Regelmechanismus nur eine untergeordnete Rolle spielen, da Volumenmangel und Druckabfall als aldosteronstimulierende Faktoren die durch die meist auftretende Hypokaliämie hervorgerufene Sekretionshemmung von Aldosteron an Wirkung bei weitem übertreffen müßten.

c) Änderung der Serumparameter im Verlauf der hypertonen Dehydratation und deren Therapie

Die eingangs geschilderten pathophysiologischen Überlegungen treffen auch auf die eigenen Untersuchungen an hyperton dehydrierten Tieren zu, findet sich doch ein haupt-

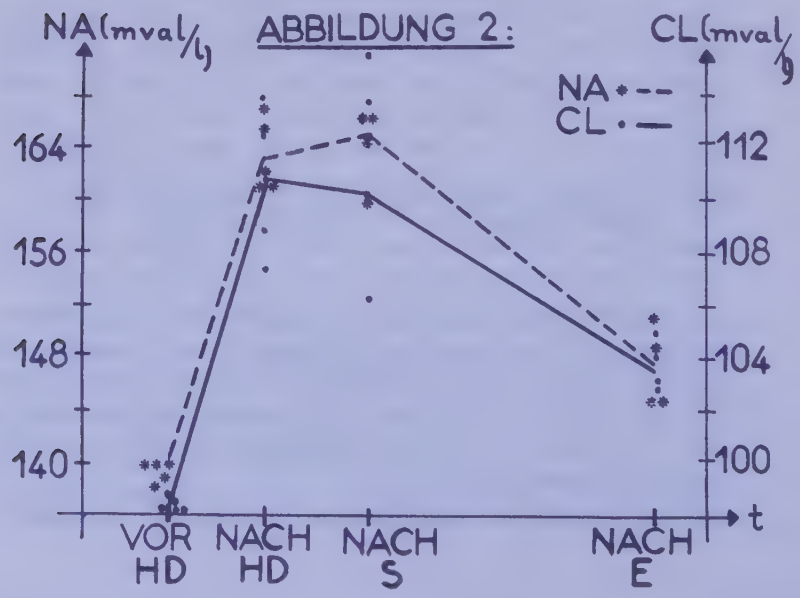
sächlich als Zeichen des Wasserverlustes zu wertender, mittlerer Gewichtsabfall von 17,7 % des KG (5,6 % - 34,2 % des KG) in allen Gruppen. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Hogan (19,6 %) an hyperton dehydrierten Kaninchen gut überein (Hogan et al. 1969) und wird von Bruck und Schachinger bei Kindern bestätigt (Bruck et al. 1968 a, Schachinger 1975). Diese erleiden zwischen 6 % und 15 % Gewichtsverlust. Eine Ausnahme stellt Gruppe III dar, die als unterschiedlich vorbehandelte Gruppe isoliert besprochen werden soll.



Als Ausdruck des Wasserverlustes aus dem Extrazellulärraum kommt es zum Hämatokritanstieg, was klinischen Beobachtungen von Beitzke und Schachinger entspricht (Beitzke 1972, Schachinger 1975), während Hogan nach hypertoner Dehydratation von einem Abfall des Hämatokrit berichtet. Bei fehlenden Zeichen von Hämolyse oder Sequestration (Hogan et al. 1969) ist jedoch der beschriebene Hämatokrit-

abfall eher unwahrscheinlich und findet keine Parallelen in der Literatur.
Da nach hypertoner Dehydratation bei den Versuchstieren
1) keine Blutentnehme aus den Ohrvenen möglich war,
2) die Peripherie kühl war,
3) eine Anurie,
4) eine kompensatorische Tachykardie vorlag,
muß eine Kreislaufzentralisation angenommen werden.
Bereits nach der primären Schockbehandlung in Form einer "Startinfusion" von wassergesättigtem, salzfreiem Rheomakrodex und Na-Bikarbonat (siehe unter II 4) kommt es zu einer Öffnung der Peripherie mit Abfall des Hämatokritwertes in allen behandelten Gruppen. Der HK normalisiert sich bis zum Ende der Erhaltungsinfusion weiter; dabei muß einer geringen Minderung des Blutvolumens durch die Blutentnahme jeweils Rechnung getragen werden.
Auch die von vielen Autoren (Beitzke 1972, Bruck et al. 1968 a, Finberg 1969, Gamsu 1975, Haddow et al. 1974, Ironside et al. 1970) beschriebene metabolische Azidose mit PH-Abfall bis zu 6,85 (VII) sowie Bikarbonatverlusten über den Stuhl und Basendefizit ist als Zeichen der schockbedingten Mikrozirkulationsstörung (Lutz et al. 1974) zu verstehen. - Jene Azidose konnte mit Hilfe der Startinfusion und einer einmaligen körpergewichtsbezogenen Natriumbikarbonatgabe in den meisten Fällen beherrscht werden.
Eine von Bruck an Kindern beobachtete PCO_2-Abnahme fand sich nur bei einem Teil der Tiere (Bruck et al. 1968 a), während andere eine Hypoventilation mit Anstieg des PCO_2 zeigten. Die Sauerstoffwerte sind aufgrund der zentralvenösen Abnahme in den behandelten Gruppen und durch starke periphere Utilisation äußerst niedrig. Da die metabolische Azidose nach Erhaltungstherapie mit wenigen Ausnahmen jedoch gering ausgeprägt war - der PH-Wert lag selten unter 7,3 -, dürfte die kapilläre Versorgung einigermaßen sichergestellt gewesen sein.
Die Hypernatriämie, deren unterer Grenzwert bei einem Se-

rumnatrium von 150 mval/l angenommen wird (Bannister et al. 1975, Bruck et al. 1968 a, Cooke et al. 1959, Finberg 1969, Hungerland 1958) sollte als Ausdruck einer hypertonen Dehydratation gelten, da Natrium als Hauptkation des Extrazellulärraumes einen "Osmolaritätsindikator" darstellt (Cooke et al. 1959, Finberg 1969). - Sie war bei allen hyperton dehydrierten Tieren vorhanden und ist neben der später zu besprechenden Hypokaliämie als Ausdruck des bei hypertoner Dehydratation wirksamen Hyperaldosteronismus zu werten. Der nach Beginn der Startinfusion oft zu beobachtende weitere Anstieg des Serumnatrium ist wahrscheinlich auf die Gabe von Natrium-Bikarbonat zurückzuführen. Dies darf einerseits aufgrund der Angaben von Darrow (Darrow et al. 1949), der den bei den Tieren beobachteten Natrium-Bikarbonateffekt beschrieb und vor der "daraus resultierenden Steigerung der Hypernatriämie" warnte, andererseits aufgrund der im sonstigen Versuchsablauf streng parallel zu Natrium verlaufenden, hier aber fehlenden Zunahme des Serumchlorgehaltes vermutet werden.



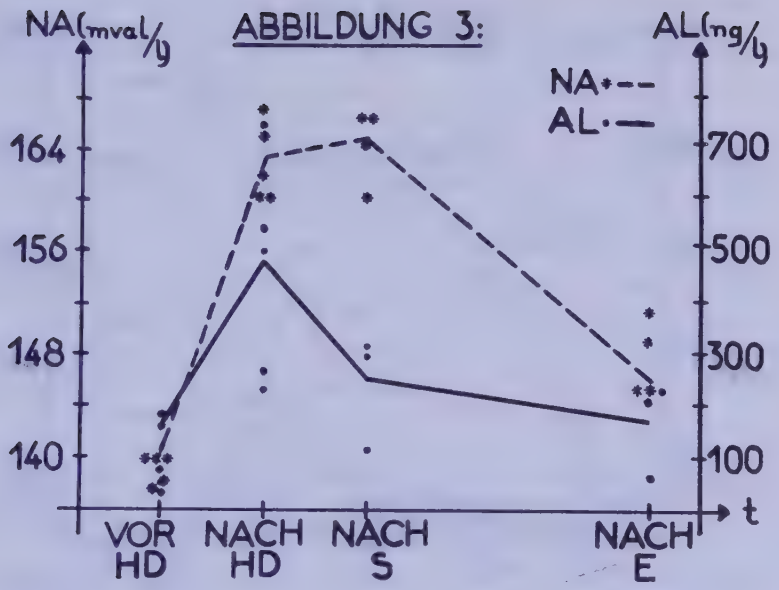
Im Verlaufe der bewußt elektrolytfrei gehaltenen Glucoseinfusion kommt es zu einer den Verdünnungseffekt überschreitenden Verminderung des Serumnatrium. Dabei ist in erster Linie an ein Abwandern von Natrium ins Interstitium bzw. Gewebe - eventuell im Gefolge eines sekundären Hyperaldosteronismus (Rubens et al. 1972) - zu denken.
Die nach experimenteller Hypernatriämie meist zu beobachtende Hypokaliämie ist häufig mit einer entsprechenden Abnahme des Calciumspiegels vergesellschaftet (Bruck et al. 1968 a, Finberg 1969), die bei konstantem Kaliumspiegel nicht zu beobachten ist (Finberg 1957). - Entsprechende Tendenzen konnten wir an hyperton dehydrierten Kaninchen ebenfalls nachweisen, ohne sie statistisch sichern zu können.
Welche Ursachen dieser Ionenverschiebung zugrundeliegen, konnte bislang nicht im einzelnen geklärt werden. Es ist jedoch zu vermuten, daß das Gleichgewicht zwischen extrazellulärer Flüssigkeit und Hydroxylapatit in einer noch unbekannten Form gestört ist. Die Rolle der am Calcium-Stoffwechsel beteiligten Hormone und des Vitamin D ist in diesem Zusammenhang offen (Finberg 1969).
Die eingangs beschriebene Transmineralisation müßte, da Kalium im Rahmen der Pumpenstörung die Zelle verläßt, zu einer - wenn auch diskreten - Hyperkalämie führen. Die im Rahmen der Aufrechterhaltung des Extrazellulärraumes mineralocorticoid - d.h. aldosteronbedingte Förderung von Na-retention und K-elimination an der Niere (Hungerland 1958, Krück 1968, Rubens et al. 1972) sowie die enteritisabhängigen Kaliumverluste überwiegen jedoch und führen zur Hypokaliämie (Beitzke 1972, Finberg 1970, Hogan et al. 1969).
Im weiteren Verlauf der Dehydratation bleiben die Kaliumwerte weitgehend stabil oder fallen nur geringfügig ab, woraus bei Sistieren der Diarrhoe und nach Besserung der Nierenfunktion, die sich in beginnender Diurese etwa 2 - 3 Stunden nach Rehydratationsbeginn zeigte, auf einen Rück-

gang der natriumretinierenden bzw. kaliumeliminierenden Kräfte und Nachlassen der Transmineralisationserscheinungen geschlossen werden kann. Sichere Aussagen hierüber könnte eine Bestimmung der Erythrozytenelektrolyte im Rehydratationsverlauf liefern.

Der nach hypertoner Dehydratation in allen Gruppen zu beobachtende Harnstoffanstieg ist zusammen mit der Gewichtsabnahme als Maß für den Volumenverlust anzusehen (Finberg 1970). Das Fortbestehen erhöhter Rest-N-Werte auch nach einer 4 1/2 stündigen Therapie stimmt mit den klinischen Befunden von Kindern mit hypertoner Dehydratation überein, wo bis zu 2 Tage nach Therapiebeginn noch erhöhte Harnstoffwerte gefunden wurden.

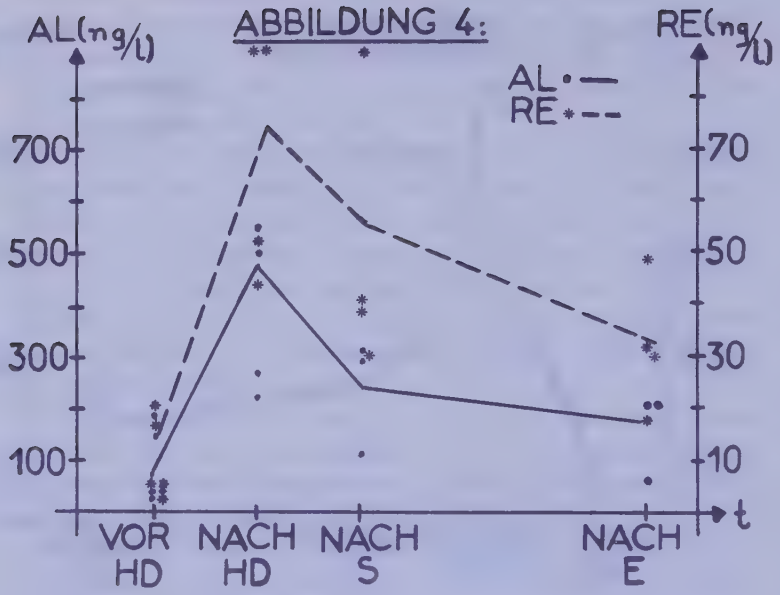
Der bereits von Cooke und Spater aufgrund des hohen Serumnatrium bzw. der "stressbedingten Natriumretention" bei gesteigerter ACTH-Ausschüttung vermutete Aldosteronanstieg (Cooke et al. 1959, Spater et al. 1959), der an der Uni-Kinderklinik Tübingen bestätigt wurde und sich erwartungsgemäß auch im Urinelektrolytmuster wiederspiegelt, fand sich auch im Tierversuch.

Jener postulierte Zusammenhang zwischen Aldosteron- und Natriumanstieg im Verlaufe der hypertonen Dehydratation und deren Behandlung wurde graphisch darzustellen versucht.



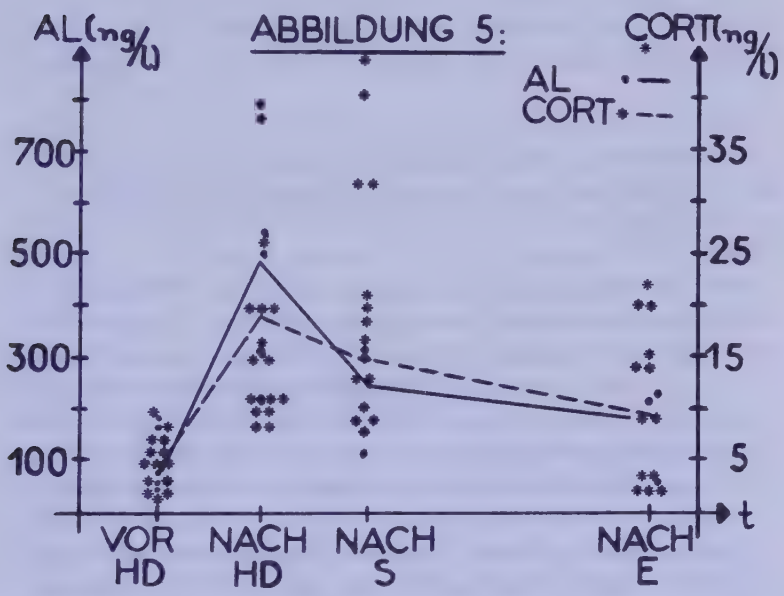
Gegen die Annahme, daß hohe Natriumwerte die Aldosteronsekretion inhibieren könnten (King et al. 1974), sprach eine bei unseren Versuchen fehlende lineare Regression. Allerdings fand Rosendahl einen derartigen Zusammenhang bei der kindlichen hypertonen Dehydratation (in Vorbereitung).

Die Pathogenese der bei der Gastroenteritis des Kindes festgestellten erhöhten Aldosteronsekretion wird von Rubens als sekundärer Hyperaldosteronismus gedeutet (Rubens et al. 1972), der durch erhöhte tubuläre Reabsorption zum beobachteten Natriumanstieg führt (Finberg 1964). Diese Feststellung wird durch die bei den Tieren gefundenen Reninwerte untermauert, die ein den Aldosteronwerten weitgehend analoges Verhalten im zeitlichen Verlauf zeigen.



Die Renin- und Aldosteronbasissekretion ist bei den Versuchen im Vergleich zu Erwachsenennormalwerten hoch, was auch Krause et al., Middlon und Sassard bei Säuglingen und Kindern in den Tieren vergleichbarem Alter berichteten (Krause et al. 1972, Middlon et al. 1975, Sassard et al. 1975). Zusätzlich dürfte - den Vermutungen von Cooke und Sotos gemäß - eine - wenn auch geringere - Stimulation der Aldosteronsekretion über die hypothalamo-hypophysäre Achse erfolgen, die sich auf dem Wege einer Zunahme der ACTH-Sekretion auch in einer vermehrten Cortisolausschüttung bemerkbar macht. Dafür sprechen Versuchsergebnisse von Lockett an Hunden, der nach Hypophysektomie keine aldosteronbedingte Natriumretention mehr feststellen konnte, sowie die bei einem Teil der Tiere bestimmten Cortisolwerte (Lockett

1963). - Dabei mußte auf eine statistische Bewertung der Cortisolresultate wegen der geringen Anzahl verzichtet werden.



Der im Verlauf der Rehydratation zu beobachtende Abfall der Plasma-Aldosteron-Konzentration verläuft weitgehend der Renin- und Cortisolabnahme parallel. Während die Reninwerte nach der Erhaltungsinfusion bereits zum Ausgangswert zurückgekehrt sind, fällt das Aldosteron langsamer als der Halbwertszeit (ca. 50 min) entspricht und läßt damit an einen weiteren, die Aldosteronsekretion aufrechterhaltenden Faktor denken.

Die Frage, ob die gesteigerte Aldosteronsynthese - ähnlich wie bei cardialen, hepato- oder nephrogenen Oedemen - die Ursache des als Komplikation der hypertonen Dehydratation in bis zu 2/3 der Fälle (Macunlay et al. 1967) auftretenden Hirnoedems ist, oder ob der beschriebene Aldosteronismus

eher als Reaktion auf ein etwaiges Hirnoedem anderer Genese zu verstehen ist (Koczorek et al. 1968), soll an anderer Stelle diskutiert werden.
Die Unterschiede bezüglich der Serumparameter waren - wie unter II 9 erwähnt - sowohl bei hypertoner Dehydratation als auch deren Therapie in allen Gruppen gleich, so daß eine Betrachtung als Ganzes gerechtfertigt erscheint.

d) Wasser- und Elektrolytgehalt der Gehirne sowie Na-K-Quotienten im Gewebe bei unterschiedlicher Behandlung

Wie die Ergebnisse von Gruppe II zeigen, führt die angewandte Form der hypertonen Dehydratation zu einer Beteiligung des Gehirnes im Sinne einer Volumenabnahme durch Wasserverlust bei gleichzeitiger Zunahme des Natrium (Hogan et al. 1969, Sotos et al. 1960) über den Dehydratationseffekt hinaus. Diese auch von Cooke und Finberg beobachtete Schrumpfung des Gehirns geht mit einem Gewichtsverlust von 5 - 6 % einher (Cooke et al. 1959, Finberg 1969); Sotos beschreibt bei hyperton dehydrierten Ratten sogar eine Abnahme zwischen 10 % bis maximal 15 %. Auch der bei unseren Versuchstieren festgestellte Anstieg der Natriumkonzentration im Gehirngewebe entspricht Ergebnissen anderer Autoren (Dubois et al. 1972), die bei hyperton dehydrierten Kindern eine entsprechende Natriumeinlagerung in die Muskelzelle bzw. die Glaskörperflüssigkeit (Emmery 1974) fanden und wie auch Sotos und Woodbury eine analoge Ionenbewegung im Gehirn vermuteten (Sotos et al. 1960, Woodbury et al. 1957). Diese soll nach Kooh durch eine Na-K-Pumpenalteration zustande kommen (Kooh et al. 1963). Die Annahme, daß ein Hirnoedem bei hypertoner Dehydratation entsprechend einer Wasserintoxikation erst in der Rehydratationsphase aufgrund des entstehenden osmotischen Gradienten zwischen Serum und Gehirngewebe auftritt

(Bannister et al. 1975, Cooke et al. 1959, Emmerich et al. 1975, Habel et al. 1976, Hogan et al. 1969, Ironside et al. 1970, Sotos et al. 1960) ließ sich durch die nach Rehydratation mit herkömmlichem Therapieschema bestimmte Wasserkonzentration im Gehirn bestätigen. Die mittlere Wasserzunahme lag hier bei 2,1 % im Vergleich zur Kontrollgruppe, was einer realen Volumenzunahme von 11 % entspricht (Baethmann 1968).

Der Natriumgehalt von 170,5 mval/100 g TG im Vergleich zu 185 mval/100 g TG entspricht dem Bild einer reinen Wasserintoxikation, die auch Hogan bei hyperton dehydrierten Kaninchen nach Rehydratation mit salzarmen, im Vergleich zur Gewebsosmolarität hypotonen Infusionslösungen fand (Hogan et al. 1969). Jene Wasserintoxikation ließ sich dort nur bei Kaninchen mit Krämpfen feststellen, während bei unseren Versuchen auch Tiere, die keine Krämpfe zeigten, einen erhöhten Wassergehalt des Gehirnes aufwiesen.

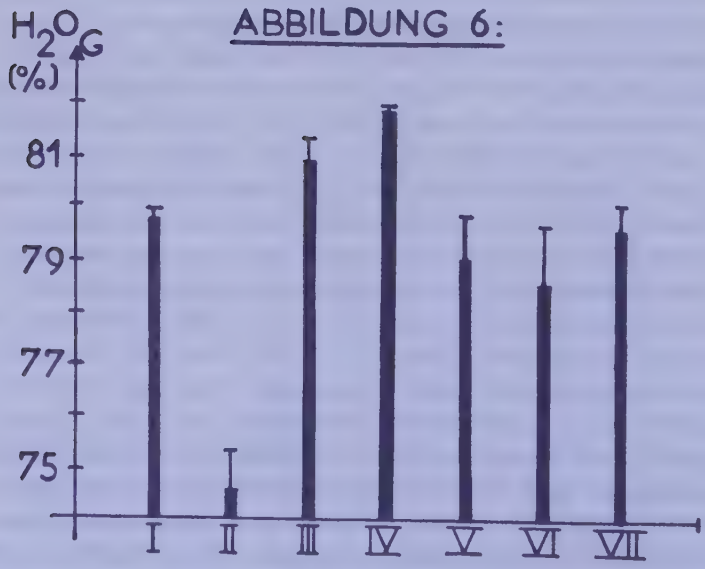
Reulen und Brendel dagegen stellten nach Senken des arteriellen Mitteldrucks unter 50 mmHg durch Ganglienblockade am Hund einen Na-Anstieg von 20-40 mval/100 g TG bei einer Gehirnvolumenzunahme von 12 - 15 % (Reulen et al. 1967) fest. Ähnliche Werte fanden sich beim Dinitrophenoloedem (Baethmann 1968) und beim experimentellen Schädel-Hirntrauma (Reulen 1962) und konnte beim Menschen an perifokalen Oedemen in Hirn-Tumorrandgebieten erhoben werden (Koczorek et al. 1968, Reulen et al. 1969, Reulen et al. 1972, Schmiedlek 1972).

Ob die Genese der beiden Oedemtypen identisch ist, soll im nächsten Kapitel diskutiert werden.

Beim durch Wasserintoxikation bedingten Hirnoedem fällt ebenso wie bei den oben beschriebenen Oedemformen der erhöhte Aldosteronspiegel im Serum auf. Angesichts dieser Parallelität stellt sich die Frage, ob sich auch ein wasserintoxikationsbedingtes Hirnoedem ebenso wie das posttraumatische (Reulen 1962) hypotensionsbedingte (Reulen et al. 1967) und das Hirnoedem im Gefolge einer Adrenalek-

tomie (Baethmann et al. 1968) durch die Gabe von gluco- bzw. mineralocorticoiden Substanzen verhindern läßt. Die Oedemforn nach Nebennierenexstirpation hatte einen ersten Hinweis für die These vom Hyperaldosteronismus als Schutzreaktion (Koczorek et al. 1968) gegeben, da es sich durch genügende Aldosteronsubstitution vermeiden ließ (Koczorek et al. 1968, Baethmann et al. 1970). Ebenso wie die Wirkung von Aldosteron auf das im Verlaufe der Rehydratation aufgetretene Hirnoedem soll der Einfluß von Dexamethason und dem Aldosteronantagonisten Spironolacton untersucht werden.

ABBILDUNG 6:

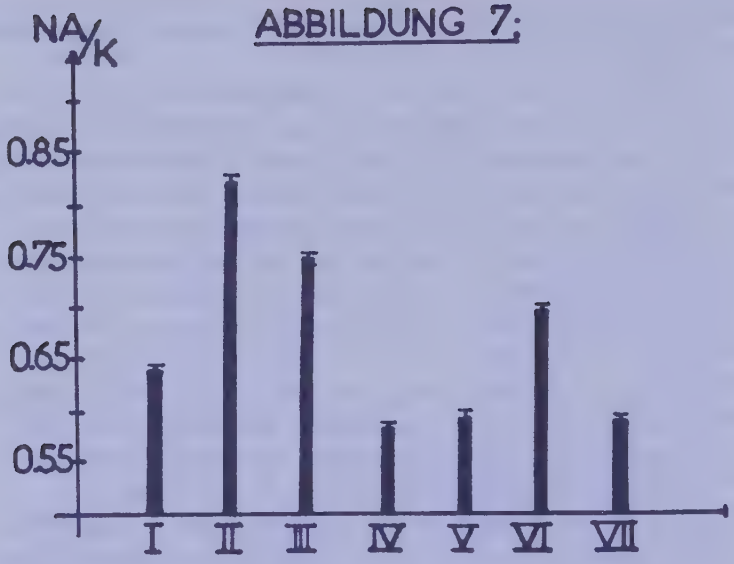


Im Gegensatz zu der nach herkömmlichen Rehydratationsschema behandelten Gruppe IV zeigten die Tiere von Gruppe V nach einer einmaligen Dexamethasongabe vor Rehydratationsbeginn keine Zunahme des Wassergehaltes im Gehirn im Vergleich zu den Kontrolltieren, was mit den Ergebnissen von Emmerich und Stechele übereinstimmt (Emmerich et al. 1975). Diese hatten bei Kindern mit hypertoner Dehydratation Dexamethason als Hirnoedemprophylaxe gegeben und danach weder klinische Hinweise auf ein Hirnoedem noch auf durch ein solches verursachte Todesfälle gesehen. Bestätigt wird diese Beobachtung weiter durch die Befunde von Baethmann, der das im Tierversuch nach Adrenalektomie entstandene Hirnoedem durch Dexamethason verhindert und auch seiner Kontrollgruppe vergleichbare Natriumwerte im Gehirngewebe erhielt (Baethmann et al. 1968).
Palleske und Mitarbeiter fanden ebenfalls beim experimentellen Hirnoedem neben der Verhinderung des Wassereinstromes unter Dexamethason im Normbereich liegende bzw. niedrigere Na-Werte im Gehirn und führen dies auf die "Hemmung des Na-Transportes in die Gehirnzelle" und damit ausbleibenden Wassernachstrom zurück (Palleske et al. 1970). Für diese Wirkungstheorie könnten die Baethmannschen Resultate sprechen, nach denen wasser- und natriumbelastete, mit Dexamethason behandelte Tiere kein Volumen und nur geringe Na-Mengen retinieren (Baethmann et al. 1970). Auch Koczorek spricht in diesem Zusammenhang von der direkten Glucocorticoidwirkung auf die Gehirnzelle (Koczorek et al. 1968). Dennoch scheint die Theorie von der Hemmung des Na-Transportes in die Gehirnzelle zweifelhaft, da Dexamethason keine mineralocorticoide Wirkung besitzt. Die oben genannten Phaenomene lassen sich ebenso mit der Verbesserung der Ausscheidung von Wasser und - inobligat - Natrium erklären (Bierich und Grüttner 1958, Gaunt et al. 1962), die möglicherweise durch eine Sekretions- oder Wirkungshemmung des Adiuretin hervorgerufen wird. Sicher jedoch hindern die Glucocortioide die tubuläre H_2O-Reabsorption und bewirken

so die beschriebene Diurese.
Nach Gaunt ist eine Wirkung auf die Zellmembran - in bislang ungeklärter Art - jedoch ebenso möglich (Gaunt et al. 1962). Die Untersuchung des Verhaltens der Na-K-ATP-ase sowie der Prostaglandine könnten weiter zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide beitragen.
In der mit Aldosteron behandelten Gruppe VI liegt der Wassergehalt der Gehirne mit einem Mittelwert von 78,5 % sogar noch unter dem Wert der Kontrollgruppe und damit auch signifikant niedriger als in der nach herkömmlichen Schema rehydrierten Gruppe. Die gefundene Na-Konzentration im Gehirngewebe mit 187 mval/100 g TG entspricht den Kontrollwerten. Diese Ergebnisse korrelieren mit den beim aldosteronbehandelten, traumatischen Hirnoedem erhobenen Resultaten, wo sich mit einer Wasserkonzentration im Gehirn von 78,35 % ein nahezu identischer Wert zeigte. Die dort gefundene, leichte Na-Retention ist dosisabhängig und gibt sich mit höherer Aldosteronmedikation (Baethmann et al. 1968).
Der überraschende, an Tieren mit traumatischem Hirnoedem erhobene Befund Baethmanns, daß Spironolacton als Aldosteronantagonist ebenfalls einen antioedematösen Effekt hat (Baethmann et al. 1968), konnte auch bezüglich des durch eine Wasserintoxikation bewirkten Hirnoedems bestätigt werden: In Gruppe VII fanden sich der Kontrollgruppe entsprechende Wasser- und Natriumwerte im Gehirn. Auch an Patienten mit "Pseudo-tumor-Cerebri-Syndrom" unterschiedlicher Ätiologie ließ sich diese Spironolactonwirkung zeigen (Koczorek et al. 1968).
Was den Kaliumgehalt im Gehirn der besprochenen Gruppe betrifft, kann keine einheitliche Tendenz festgestellt werden. Die geringe, nicht signifikante Abnahme nach hypertoner Dehytratation erlaubt ebensowenig eine Wertung wie die leichte Zunahme in der "wasservergifteten" Gruppe.
Hogan sah bei nach hypertoner Dehydratation rehydrierten Kaninchen ebenfalls keine einheitliche Kaliumbewegung

(Hogan 1969). Entsprechendes gilt auch für die Muskelgewebsanalysen von Kindern mit hypertoner Dehydratation (Dubois et al. 1972).
Auch in den Dexamethason- und Aldosteronbehandelten Gruppen trat wie bei den Befunden der Arbeitsgruppen von Baethmann und Koczorek keine statistisch zu sichernde Tendenz hervor (Baethmann et al. 1970, Koczorek et al. 1968). Lediglich die mit Spironolacton behandelte Gruppe machte mit einem signifikanten Anstieg der Kaliumkonzentration in den Gehirnen auf 310 mval/100 g TG eine Ausnahme, für die in der Literatur jedoch keine Parallelen gefunden werden konnten.
Insgesamt muß festgestellt werden, daß das Kaliumverhalten schwer zu deuten ist, kamen doch verschiedene Autoren selbst bei gleichen Oedemformen zu unterschiedlichen Ergebnissen (Baethmann 1968, Hogan et al. 1969).
Neben methodischen Problemen dürfte diese Variabilität auch durch die die intra-extrazelluläre Kaliumverteilung bedingende Donnan-Verteilung verursacht sein, die einen größeren Einfluß als der Metabolitenstatus der Zelle hat, der für die Natriumbewegung von ausschlaggebender Bedeutung ist (Baethmann 1968).
Die Beurteilung des Natrium-Kaliumquotienten im Gehirn ergibt keine neuen Gesichtspunkte, werden doch aufgrund der fehlenden eindeutigen Kaliumbewegung die Quotienten ausschließlich vom aktuellen Natriumgehalt bestimmt.

ABBILDUNG 7:



Vernachlässigt wurde aufgrund der geringen Hirnmenge der Kaninchen die Lokalisation des Hauptoedemanteils, doch bestehen beträchtliche Unterschiede zwischen grauer und weißer Substanz (Reulen et al. 1970), wie diese Autoren am Hundehirn demonstrieren konnten.

e) Mechanismus der Hirnoedementstehung

Im Rahmen der hypertonen Dehydratation kommt es - wie in den eigenen Versuchen gezeigt werden konnte und klinisch von Cooke und Finberg bestätigt wird - primär zu einer Volumenabnahme des Gehirns mit Zellschrumpfung und Verminderung des Liquorflusses (Cooke et al. 1959, Finberg 1969).

Daraus resultiert ein negativer Druck in der Schädelkapsel (Finberg 1969, Finberg et al. 1959), der zum Bild der "hämorrhagischen Encephalopathie" (Cooke et al. 1959) führt. Als Ergebnis der durch die Na-K-Pumpen-Alteration (Kooh et al. 1963) verursachten Ionenverteilungsstörung kommt es zur Zunahme des Na-Gehalts der Gehirnzelle (Finberg 1969, Spater et al. 1959), die von einem Steigen des osmotischen Differenz zwischen Liquor und Serum begleitet wird (Finberg 1969, Macunlay et al. 1967, Schachinger 1975, Sotos et al. 1960). Dabei ist die Osmolarität des Liquors ein Maß für die Osmolarität der Gehirnzelle (Habel et al. 1976).

In der Rehydratationsphase, wo besonders bei schneller Volumensubstitution (Cooke et al. 1959) als Ausdruck des Oedems zu wertende Krämpfe auftreten (Bannister et al. 1975, Beitzke 1972, Bruck et al. 1968 b, Cooke et al. 1959, Kooh et al. 1963, Sotos et al. 1960), kommt es zu einem osmotischen Dysequilibrium zwischen Extra- und Intrazellurärraum durch eine relative Hypotonie des Serums nach Infusionsbeginn (Habel et al. 1976, Haddow et al. 1974). Entlang dem resultierenden osmotischen Gradienten, der durch den erhöhten Proteingehalt des Liquors infolge einer Permeabilitätsstörung an der Blut-Hirnschranke verstärkt wird und zu einer Zunahme des onkotischen Druckes führt, strömt Wasser in die Zelle (Hogan et al. 1969).

Neben den Druck- und Osmolaritätsveränderungen sollen saure Stoffwechselprodukte und die eingangs als Transmineralisationsfolge gedeutete intrazelluläre Azidose (Darrow et al. 1949, Hungerland 1958) für die Entstehung des Hirnoedems von Bedeutung sein (Peters und Selbach 1943).

Was die Lokalisation des Oedems betrifft, so liegt aufgrund des geschilderten Pathomechanismus eine intrazelluläre Lage nahe (Beitzke 1972), wie sie von Baethmann bei dem durch Beeinträchtigung des cerebralen Energiestoffwechsels mit nachfolgender Na-K-Pumpenstörung induzierten Oedem auch mikroskopisch nachgewiesen wurde (Baethmann 1968).

Andererseits zeigten Reulen und Medzirhadsky an Gewebeproben von Patienten mit Hirnoedem verschiedener Ätiologie, daß es sich im Mark um ein mehr extrazelluläres Oedem handelt, während das Oedem des Cortex intrazellulär liegt (Reulen, Medzirhadsky et al. 1969).
Bestätigt werden diese Befunde durch mikroskopische und biochemische Untersuchungen, denen zufolge das intrazelluläre Oedem der grauen Substanz durch eine Ionenverteilungsstörung, das extrazelluläre der weißen Substanz durch Ultrafiltration von Plasma ins Interstitium verursacht sein soll.
Die pathogenetische Rolle des im Zusammenhang mit dem Hirnoedem immer wieder diskutierten Hyperaldosteronismus, der aufgrund der Kationentransportstörung (Baethmann 1968) und der Gewerbs-, Urin- und Serumelektrolytveränderungen angenommen wurde (Koczorek et al. 1968) ist hier wegen des bereits vor Rehydratation und damit vor Oedementstehung auftretenden, hauptsächlich reninabhängigen Aldosteronanstiegs (siehe Abbildung 4) und der zu diesem Zeitpunkt bereits bestehenden Hypernatriämie schwer zu beurteilen. Hinzu kommt das Vorliegen eines durch Wasserintoxikation hervorgerufenen Oedems ohne Na-Einlagerung.
Die festgestellten Elektrolytmuster der Gehirne nach HD sprechen für die Mitwirkung des Aldosterons ohne eine Entscheidung zu erlauben, ob dem gefundenen Hyperaldosteronismus eine ätiologisch-pathogenetische Rolle oder eine Schutzfunktion zukommt.
Gegen die Ansicht, daß ein Hyperaldosteronismus ätiologisch am Zustandekommen des Hirnoedems beteiligt ist, spricht die Besserung bzw. Verhinderung eines Hirnoedems durch Aldosteron (Koczorek et al. 1968) und die klinische - auch experimentell untermauerte - Beobachtung, daß Hirnoedeme auch beim Morbus Addison auftreten (Koczorek et al. 1968, Baethmann et al. 1970).
Die Pathogenese des erhöhten Aldosteronspiegels beim Hirnoedem beschreibt Reulen folgendermaßen: "Der reaktive Al-

dosteronismus beim chronischen und akuten Hirnoedem wird durch noch unbekannte Bedingungen des Oedems selbst ausgelöst und stellt einen protektiven Mechanismus gegen das Oedem dar" (Reulen, Samii et al. 1969).
Diese postulierte Steigerung der Aldosteronausschüttung als Reaktion auf das Oedem konnte wegen des bereits vorbestehenden Hyperaldosteronismus nicht nachgewiesen werden und ist aufgrund der bereits vor dem Hirnoedem vorhandenen aldosterontypischen Serum- und Gewebselektrolytmuster schwer mit dem Reulen'schen Postulat in Einklang zu bringen.
Da nach Rehydratationsbeginn der Hauptsekretionsstimulus des Aldosterons, die Hypovolämie, schon verschwindet, also zu einem Zeitpunkt, wo das Hirnoedem auftritt, stellt sich die Frage, ob nicht bereits ein relativer Aldosteronmangel vorliegt, der die Oedementstehung begünstigt, während auf dem Höhepunkt der hypertonen Dehydratation der Aldosteronspiegel ausreichend war, um ein Hirnoedem zu verhindern.
Das Ergebnis, daß Spironolacton ebenfalls einen oedemverhütenden Effekt an der Hirnzelle hat (Baethmann et al. 1970, Koczorek et al. 1968, Reulen et al. 1972), spricht nicht gegen die These von der "cerebroprotektiven Wirkung" des Aldosterons (Koczorek et al. 1968), da nach dessen Befunden die oedemverhindernde Wirkung des Spironolactons aldosteronabhängig ist, wie die Wirkungslosigkeit des Präparates am Hirnoedem der adrenalektomierten Ratte zeigt (Baethmann et al. 1970).

f) Wirkungsmechanismus von Aldosteron und Spironolacton an Gehirn und Niere

Die pharmakologische Aldosteronwirkung in Form einer Steigerung der tubulären Natriumreabsorption bis zu einem beim Conn-Syndrom und anderen Zuständen mit chronischem Hyperaldosteronismus wirksamen renalen "Escape-Phänomen" (Krück

1968) und die Verminderung der Kaliumionenausscheidung im distalen Tubulus sind hinreichend bekannt. Das gilt auch für die renale Wirkung des Aldosteronantagonisten Spironolacton als kaliumsparendes Natriureticum durch Konkurrenz mit Aldosteron am gemeinsamen Rezeptor.
Was den Wirkungsmechanismus des Aldosteron an den Zellen der übrigen Gewebe betrifft, so berichten verschiedene Autoren übereinstimmend von einer Förderung des Na-Influx und K-Eflux sowohl an Schweiß- und Speicheldrüsen als auch am Dünn- und Dickdarm (King et al. 1974, Rubens et al. 1972), wo sich auch die mineralocorticoide Wirkung von Methylprednisolon und Doca durch Aktivierung der Na-K-ATP-ase auswirkt (Charney et al. 1975). An den Erythrozyten soll es nach Spach dagegen über eine Beeinflussung der Na-K-Pumpe die Na-Einlagerung in die Zelle verhindern (Spach et al. 1964). Den gleichen Effekt beschreibt Woodbury bezüglich des Skelettmuskels und Gehirns, wo er unter Aldosteron eine Abnahme des Kaliumgehaltes beschrieb (Woodbury et al. 1957). Nach Charney ist diese Elektrolytverschiebung Na-K-ATP-ase-und damit vom Energiestoffwechsel abhängig (Charney et al. 1975). Bezüglich der Gehirne von hyperton dehydrierten Kaninchen muß eine Wiederherstellung des normalen Elektrolytmusters durch die beschriebenen aktiven Ionentransportprozesse angenommen werden, als deren Folge der Wassereinstrom in die Zelle ausbleibt.
Für die Wirkung des Aldosterons auf molekularer Ebene an der Zellmembran gibt es nach Morris zwei Hypothesen, die sich auf Experimente an der isolierten Krötenblase stützen (Morris et al. 1974):

1) Die sogenannte Na-Pumpen-Hypothese: Ihr zufolge führt Aldosteron zu gesteigerter Proteinsynthese, die ihrerseits über eine Vermehrung der Na-DPH-abhängigen ATP-Synthese den Na-Transport fördert. Hierfür sprechen die oben erwähnten Befunde von Charney sowie diejenigen von Müller, der zeigen konnte, daß der aldosteronbedingte Na-Transport an der Zellmembran durch Beeinträchtigung

der Na-K-Pumpe mittels Ouabain gehemmt werden kann (Müller 1971).

2) Die sogenannte Permease-Hypothese besagt, daß die Bindung von Aldosteron an physiologische Rezeptoren eine Proteinsyntheseantwort hervorruft. Das neugebildete Eiweiß fungiert als Permease und erleichtert damit den Natriumtransport.

Inwieweit diese Hypothesen auf den Wirkungsmechanismus an der Gehirnzelle zutreffen, steht offen, man darf jedoch annehmen, daß am Gehirn wie auch an anderen Geweben Aldosteronrezeptoren ähnlich den Rezeptoren für Steroid-Hormone existieren (King et al. 1974, Morris et al. 1974).
Die Tatsache, daß Spironolacton bezüglich der Na-K-Verteilung am Gehirn eine dem Aldosteron vergleichbare Wirkung, d.h. Normalisierung des Zellelektrolytmusters entfaltet, könnte möglicherweise mit Mineralocorticoidrezeptoren geringerer Spezifität am Gehirn erklärt werden, die den molekularen Unterschied der beiden Substanzen im Gegensatz zu den renalen Rezeptoren nicht erkennen können (King et al. 1974).
Eine Klärung könnte durch einen Receptorassay erreicht werden; allerdings spricht die von Koczorek festgestellte Aldosteronabhängigkeit der Spironolactonwirkung gegen diese Möglichkeit.

g) Gesonderte Betrachtung von Gruppe III

Diese über 3 Tage bis zu Beginn der hypertonen Dehydratation mit Spironolacton vorbehandelte Gruppe fällt durch fehlenden Gewichtsverlust (siehe Abbildung 1) und nur geringfügigen Anstieg des Serumnatrium um 8 mval/l im Mittel, ohne hypernatriämische Werte zu erreichen auf. Den Natriumveränderungen entsprechende Schwankungen im Serumchlorgehalt fehlen.
Der geringe K- und Ca-Abfall sowie ein nahezu unveränder-

ter Säure-Basenstatus weisen ebenfalls auf eine zum Zeitpunkt des Todes fehlende hypertone Dehydratation hin. Die Autopsie zeigte eine - wenn auch geringe - Seqestration von Flüssigkeit in den Darm.

Die gefundene,durch Spironolacton offenbar inhibierte Aldosteronsekretion überrascht ebenso wie die dennoch leicht erhöhte Plasmareninaktivität. Über eine vergleichbare Dissoziation zwischen Aldosteron und Plasmarenin berichten Maarten und Mitarbeiter in einem Fall von Diabetes insipidus und Holoprosencephalie, der allerdings eine Hypernatriämie aufwies. Dort traten erst bei der Rehydratation erhöhte Aldosteronwerte auf (Maarten et al. 1976).

Eine Hemmung der Aldosteroninkretion bei erhöhter Plasmareninaktivität unter Spironolactonbehandlung wurde auch von Sundsfjord in einem Fall von primären Hyperaldosteronismus gefunden (Sundsfjord et al. 1974).

Eine Erklärung für die Hemmung der Aldosteroninkretion durch Spironolacton fand sich nicht, das Fehlen des Aldosteronanstiegs läßt sich jedoch mit dem mangelndem Gewichts- und damit fehlenden Wasserverlust erklären. Ob das Ausbleiben der durch eine Diarrhoe induzierten hypertonen Dehydratation durch eine den aktiven Transport der Mucosazelle stabilisierende Spironolactonwirkung bedingt ist, ist unbekannt.

Im Gegensatz zu der dehydrierten Gruppe ohne Vorbehandlung zeigte sich bezüglich des Wassergehalts in den Gehirnen eine Zunahme um 1,2 %, die von einer Natriumeinlagerung auf 212 mval/100 g TG gegenüber 185 mval in der Kontrollgruppe begleitet wurde. Daraus folgt, daß die Vorbehandlung mit Spironolacton weder Wasser- noch Natriumeinlagerung verhindern konnte. Allerdings liegt der Anstieg entsprechend den niedrigeren Serumwerten signifikant unter der hyperton dehydrierten Gruppe II, der Wassergehalt ebenso signifikant unter dem der "wasservergifteten" Gruppe IV.

Da die letzte Spironolactongabe 1 1/2 Tage vor der letzten

Blutentnahme bzw. Tötung der Tiere erfolgte, stehen diese Ergebnisse nicht im Widerspruch zum bisher gesagten über die Spironolactonwirkung, da ein der Halbwertszeit entsprechender Wirkungsverlust am Gehirn den bei inhibierter Aldosteronsekretion geringen Oedemschutz erklären könnte. Diese Dosisabhängigkeit wurde ebenfalls von Baethmann für Aldosteron beim Hirnoedem adrenalektomierter Ratten gefunden, spricht jedoch ebensowenig gegen die Theorie von Rezeptoren unterschiedlicher Spezifität am Gehirn (Baethmann et al. 1970).

V. ZUSAMMENFASSUNG

1) Durch Natriumsulfat und Ochsengalle läßt sich bei Kaninchen eine hypertone Dehydratation mit erhöhter Aldosteronsekretion erzielen, die dem Krankheitsbild im Säuglingsalter vergleichbar ist.
2) Die Pathogenese der hypertonen Dehydratation wird unter Berücksichtigung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems erörtert.
3) Mit dem herkömmlichen Rehydratationsschema konnte ein Hirnoedem bewirkt werden. Dabei besteht das Bild einer Wasserintoxikation des Gehirns mit Wassereinlagerung und niedrigem Natriumgehalt, nachdem vor Infusionsbeginn eine Wasserverarmung und Natrium-Einlagerung als Ausdruck der hypertonen Dehydratation feststallbar war.
4) Mit Hilfe von Dexamethason, Aldosteron und Spironolacton gelang es wie beim traumatischen und postoperativen Hirnoedem die Wassereinlagerung zu verhindern und der Kontrollgruppe vergleichbare Elektrolytkonzentrationen im Gehirn zu bewahren.
5) Die Rolle des Aldosteron in der Pathogenese des Hirnoedems wird untersucht: Der Aldosteronismus als pathogenetischer Faktor liegt nahe, aufgrund der oedemverhindernden Wirkung des Aldosterons muß jedoch auch die These von der "cerebroprotektiven Wirkung" in Betracht gezogen werden.
6) Der Mechanismus der Aldosteron- und Spironolactonwirkung an der Gehirnzelle wird diskutiert.

VI. LITERATUR

1 BAETHMANN, A.: Die Störung des Kationentransportes beim Hirnoedem
Inaugural Dissertation München 1968

2 BAETHMANN, A., BRENDEL, W., KOCZOREK, K.H.R. und ENZENBACH, R.: Pathophysiologie des traumatischen Hirnödems
Dtsch. med. Wschr. 95/18, 1020-1024, 1970

3 BAETHMANN, A., KOCZOREK, K.H.R., REULEN, H.J., WESEMANN, W., HOFFMANN, H.F., ANGSTWURM, A. und BRENDEL, W.: Die Beeinflussung des traumatischen Hirnödems durch Aldosteron, Aldosteronantagonisten und Dexamethason im Tierexperiment
Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes
Hrsg.: BÜCHERL, E.S., KRÜCK, F., LEPPLA, W., SCHELER, F.
Stuttgart: Schattauer 1968

4 BANNISTER, A., MATIN-SIDDIQUI, S.A. and HATCHER, G.W.: Treatment of Hypernatremic Dehydration in Infancy
Arch. Dis. Child. 50, 179-186, 1975

5 BEITZKE, A.: Die akute hyperpyretische Toxikose
Mschr. Kinderheilk. 120/4421-424 (1972)

6 BIERICH, J.R.: Physiologie und Pathophysiologie des Wasser- und Elektrolythaushaltes im Säuglings- und Kindesalter
M.Kurse ärztl. Fortbild. 22, 155-163 (1972)

7 BIERICH, J.R. und GRÜTTNER, R.: Beiträge zur hormonalen Regulation des Wasserhaushaltes
Mschr. Kinderheilk. 106/3, 101-103 (1958)

8 BOUCHER, R., MENARD, J., GENEST, J.: A Micromethod for Measurement of Renin in the Plasma and Kidney of Rats
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 45, 881-889 (1967)

9 BRUCK, E., ABAL, G. and ACETO, T.:
a) Pathogenesis and Pathophysiology of Hypertonic Dehydration with Diarrhea
Amer. J. Dis. Child. 115, 122-144 (1968)

10 b) Therapy of Infants with Hypertonic Dehydration Due ot Diarrhea
Amer. J. Dis. Child. 115, 281-301 (1968)

11 CHARNEY, A.N., KINSEY, M.D., MYERS, L., GIANNELLA, R.A. and GOTS, R.E.: Na^{+}-K^{+} Activated Adenosine Triphosphatase and Intestinal Electrolyte Transport
J. Clin. Invest. 56, 653-660 (1975)

12 COOKE, R.E., OTTENHEIMER, E.J.: Clinical and Experimental Interrelations of Sodium and the Central Nervous System
Advanc. Pediat. 5, 81-145 (1959)

13 DARROW, D.C., PRATT, E.L., FLETT, I., Jr., GAMBLE, A.H. and WIESE, H.F.: Disturbances of Water and Electrolytes in Infantile Diarrhea
Pediatrics 3/2, 129-156 (1949)

14 DUBOIS, J.: Variations of Water and Electrolyte Composition of Muscle and Skin in Infants Suffering Acute Dehydration
Pediat. Res. 6, 219-230 (1972)

15 EMMERICH, P., STECHELE, U.: Hyperosmolares Syndrom im Kindesalter
Med. Klin. 70/37, 1463-1468 (1975)

16 EMMERY, J.L., SWIFT, P.G.F., WORTHY, E.: Hypernatraemia and Uraemia in Unexpected Death in Infancy
Arch. Dis. Child. 49, 686-692 (1974)

17 FINBERG, L.: Experimental Studies of the Mechnisms Producing Hypercalcaemia in Hypernatremic States
J. Clin. Invest. 36, 434-439 (1957)

18 FINBERG, L.: Hypernatremic Dehydration
Adv. Pediat. 16, 325-344 (1969)

19 FINBERG, L.: The Management of the Critically Ill Child With Dehydration Secondary to Diarrhea
Pediatrics 45, 1029-1036 (1970)

20 FINBERG, L.: Hypernatremic (Hypertonic) Dehydration in Infants
New Engl. J. Med. 289, 196-198 (1973)

21 FINBERG, L., LUTRELL, C., REDD, H.: Pathogenesis of Lesions in the Nervous System in Hypernatremic States
Experimental Studies of Gross Anatomic Changes and Alterations of chemical composition of the tissues
Pediatrics 23, 46-53 (1959)

22 FINBERG, L., RUSH, B.F., CHE-SUN CHEUNG, M.B.: Renal Excretion of Sodium During Hypernatraemia
Am. J. Dis. Child. 107, 483-488 (1964)

23 GAMBLE, L.: Dehydration
Arch. Dis. Child. 38, 666-667 (1929)

24 GAMSU, H.R.: Medical Evaluation of Osmolar Factors
Postgrad. Med. J. 51/3, 31-34 (1975)

25 GAUNT, R. and CHART, J.J.: Mineralocorticoid Action of Adrenocortical Hormones
Handbuch der Experimentellen Pharmacologie (Ergänzungsband) 14/1
Heidelberg: Springer 1962

26 HABEL, A.H. and SIMPSON, H.: Osmolar Relation Between Cerebrospinal Fluid and Serum in Hyperosmolar Hypernatremic Dehydration
Arch. Dis. Child. 51, 660-666 (1976)

27 HADDOW, J.E., GOHEN, D.L.: Understanding and Managing Hypernatremic Dehydration
Pediat. Clin. N. Amer. 21/2, 435-441 (1974)

28 HALLMANN, N.: Effect of Potassium Therapy in Severe Infantile Gastroenteritis
Acta Paediat. (Uppsala) 41, 238-248 (1952)

29 HOGAN, G.R., DODGE, Ph.R., GILL, S.R., MASTERS, S. and SOTOS, F.: Pathogenesis of Seizures Occurring During Restauration of Plasma Tonicity to Normal in Animals Previously Chronically Hypernatremic
Pediatrics 43, 54-64 (1969)

30 HOLLMANN, G., ENDEL, D., KÖRNER, J., FISCHER, A. und SCHMIDT, H.D.: Klinische Untersuchungen zur Reaktion der kindlichen Nebenniere im Stress
Mschr. Kinderheilk. 118, 246-248 (1970)

31 HUNGERLAND, H.: Klinik des Flüssigkeitshaushaltes beim Säugling
Mschr. Kinderheilk. 106, 90-99 (1958)

32 IRONSIDE, A.G., TUXFORD, A.F., HEYWORTH, B.: A Survey of Infantile Gastroenteritis
Brit. Med. J. 3, 20-24 (1970)

33 KATCHER, A., LEWITT, M.F., SWEET, A.Y., HODES, H.L.: Alterations of Fluid and Electrolyte Distribution and Renal Function in Diarrhea of Infancy
Pediat. Res. 6, 1013-1023 (1953)

34 KERPEL-FRONIUS, E., VARGA, F., KOVACH, J., KUN, K.: Bedeutung und Entstehung der Kreislaufstörung bei Säuglingstoxikose
Ann. paediat. (Basel) 176, 11-13 (1951)

35 KING, R.J.B. and MAINWARING, W.J.P.: Mineralocorticoids: Steroid Cell Interaction
London 1974

36 KOCZOREK, K.H.R., ANGSTWURM, H., BAETHMANN, A., ENGELHARD, D., REULEN, H.J., SCHMIEDIEK, P., VOGT, W., SIMON, B., FRICK, E. und BRENDEL, W.: Aldosteronausscheidung beim Pseudotumor cerebri - einer klinischen Form des Hirnödems unbekannter Ursache
Postoperative Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
Hrsg.: BÜCHERL, S., KRÜCK, F., LEPPLA, W., SCHELER, F.
Stuttgart: Schattauer 1968

37 KOOH, S.W. and METCOFF, J.: Physiologic Considerations in Fluid and Electrolyte Therapy with Particular Reference to Diarrheal Dehydration in Children
J. Pediat. 62, 107-131 (1963)

38 KRAUSE, D.K., SCHILLMÖLLER, U. und HAYDUK, K.: Erhöhte Plasma-Renin-Konzentration bei gesunden Säuglingen, Klein- und Schulkindern im Vergleich zu erwachsenen Normalpersonen
Dtsch. med. Wschr. 97, 1133-1134 (1972)

39 KREYSZIK, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen
Göttingen: Vandenhoek u. Rupprecht (1968)

40 KRÜCK, F.: Aldosteron: Regulation, Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik
Postoperative Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
Stuttgart: Schattauer 1968

41 LOCKETT, M.F. and ROBERTS, H.: Some Actions of Growth Hormone on the perfused cat Kidney
J. Physiol. 169, 879-888 (1963)

42 LOWRY, O.H. and HASTINGS, A.B.: Histochemical Changes Associated with Aging Methods and Calculations
J. Biol. Chem. 143, 257-264 (1942)

43 LUTZ, H. und KLOSE, R.: Pathophysiologie des Schocks
Mschr. Kinderheilk. 122, 101-106 (1974)

44 MAARTEN, A.D., SCHALEKAMP, H., DONKER, S.C., JANSEN-GOEMANS, S., FAWZI, T.D. and MÜLLER, A.: Dissociation of Renin and Aldosterone During Dehydration; Studies in a Case of Diabetes Insipidus and Adipsia
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 287-294 (1976)

45 MACUNLAY, D. and BLACKHALL, M.J.: Hypernatremic Dehydration in Infantile Gastroenteritis
Arch. Dis. Child. 36, 543-550 (1961)

46 MACUNLAY, D. and WATSON, M.: Hypernatremia in Infants as a Cause of Brain Damage
Arch. Dis. Child. 42, 485-491 (1967)

47 MIDDLON, A. and RYNESS, J.M.: Plasma Renin Activity and Aldosterone Concentration in Children
Brit. Med. J. 4, 316-319 (1975)

48 MORRIS, D.J. and DAVIS, R.P.: Aldosterone: current concepts
Metabolism 23, 473-494 (1974)

49 MÜLLER, J.: Regulation of Aldosterone Biosynthesis
Heidelberg: Springer 1971

50 PALLESKE, H., HERMANN, H.D. und KREMER, G.: Verlaufsuntersuchungen über Veränderungen des Elektrolyt- und Wassergehaltes des Gehirns im experimentellen Hirnödem und deren therapeutische Beeinflußbarkeit durch Dexamethason
Zbl. Neurochir. 31, 31-38 (1970)

51 PEART, W.S.: The Renin-Angiotensin-System
Pharmacol. Rev. 17, 143-182 (1965)

52 PETERS, S. und SELBACH, H.: Über die Neutralisationsfähigkeit des Hirngewebes und ihre Beziehungen zu den histopathologischen Vorgängen nach experimentellen Hirnkontusionen
Arch. Psychiat. Nervenkr. 16, 531-549 (1943)

53 PEYTREMANN, A., BROWN, R.D., NICHOLSON, W.E., ISLAND, D.P., LIDDLE, G.W. and HARDMANN, I.C.: Regulation of Aldosterone Synthesis
Steroids 24/4, 451-461 (1974)

54 REULEN, H.J.: Wasser- und Elektrolytveränderungen nach experimenteller Commotio bei der Ratte
Inaugural Dissertation München 1962

55 REULEN, H.J. und BRENDEL, W.: Das intrazelluläre Ödem der grauen Substanz
Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Liquor- und Nervensystem
Hrsg.: G. KIENLE
Stuttgart: Thieme 1967

56 REULEN, H.J., HADJIMOS, A. and SCHÜRMANN, K.: The Effect of Dexamethasone on Water and Electrolyte Content and on RCBF in Perifocal Brain Edema in Man
Steroids and Brain Edema
Ed.: REULEN, H.J. and SCHÜRMANN, K.
Heidelberg: Springer 1972

57 REULEN, H.J., MEDZIHRADSKY, F., ENZENBACH, R., MARGUTH, F. and BRENDEL, W.: Electolytes, Fluids and Energy Metabolism in Human Cerebral Edema
Arch. Neurol. (Chic) 21, 517-523 (1969)

58 REULEN, H.J., SAMII, M., KOCZOREK, K.H.R., BAETHMANN, A. and SCHÜRMANN, K.: Diuretics in Cerebral Edema
Renal Transport and Diuretics
Ed.: THURAU, K. and JAHRMÄRKER, H.
Heidelberg: Springer 1969

59 REULEN, H.J., HASE, U., FENSKE, A., SAMII, M. und SCHÜRMANN, K.: Extrazellulärraum und Ionenverteilung in grauer und weißer Substanz des Hundehirns
Acta Neurochir. 22, 305-325 (1970)

60 RIEGEL, K. und KOSSEL, A.: Die akute hyperpyretische Toxikose des älteren Säuglings
Dtsch. med. Wschr. 84, 1821-1827 (1964)

61 ROOSENBLOOM, L., SILLS, J.A.: Hypernatremic Dehydration and Infant Mortality
Arch. Dis. Child. 50, 750 (1975)

62 RUBENS, R.D. and LAMBERT, H.D.: The Homeostatic Function of the Colon in Acute Gastroenteritis
Gut 13/11, 915-919 (1972)

63 SASSARD, J., SANN, L., VINCENT, M., FRANÇOIS, R. and CIER, J.F.: Plasma Renin Activity in Normal Subjects from Infancy to Puberty
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 524-525 (1975)

64 SCHACHINGER, H.: Hyperosmolare Dehydratation im Kindesalter
Dtsch. med. Wschr. 100, 1479-81 (1975)

65 SCHMIEDIEK, P., BAETHMANN, A., SCHNEIDER, E., OETTINGER, W., ENZENBACH, R., MARGUTH, F. and BRENDEL, W.: The effect of Aldosterone and an Aldosterone Antagonist on the Metabolism of Perifocal Brain Edema in Man
Steroids and Brain Edema
Ed.: REULEN, H.J., SCHÜRMANN, K.
Heidelberg: Springer 1972

66 SCHÖNBERG, D.: Diagnostik und Therapie des Infektionsschocks unter besonderer Berücksichtigung der hyperpyretischen Toxikose des Säuglings
Mschr. Kinderheilk. 122, 107-115 (1974)

67 SPACH, C. and STREETEN, D.H.P.: Retardation of Sodium Exchange in Dog Erythrocytes by Physiological Concentrations of Aldosterone in vitro
J. Clin. Invest. 43, 217-227 (1964)

68 SPATER, H., HUNT, A., TODD, R., MEARA, P., TERRY, M., GRAWFORD, J.D. and TALBOT, N.B.: Development and Therapy of Cellular Sodium Intoxication in Potassium Deficiency
Metabolism 8, 28-38 (1959)

69 SOTOS, J.F., DODGE, Ph.R., MEARA, P. and TALBOT, N.B.: Studies in Experimental Hypertonicity Pathogenesis of the Clinical Syndrome Biochemical Abnormalities and Cause of Death
Pediatrics 26, 925-938 (1960)

70 SUNDSFJORD, J.A., MARTON, P., JORGENSEN, H. and AAKVAAG, A.: Reduced Aldosterone Secretion During Spironolactone Treatment in Primary Aldosteronism Report of a Case
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 734-737 (1974)

71 URBAN, A., HOLLMAN, G., SOLE, H., KNORR, D., SUWATA-NAWIROY, A. und SCHADWINKEL, R.: Altersabhängigkeit der Reaktion der Nebenniere im standardisierten hämorrhagischen Schock
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 329, 1038 (1971)

72 VANDER, H.J.: Control of Renin Release
Physiol. Rev. 47, 359-368 (1967)

73 VETTER, W., VETTER, H. and SIEGENTHALER, W.: Radioimmunoassay for Aldosterone without Chromatography
Acta Endocrinologica (Kbh.) 74, 548-557 (1973)

74 WEIL, W.B. and WALLACE, W.: Hypertonic Dehydration in Infancy
Pediatrics 17, 171-181 (1956)

75 WINTERS, R.W., SCAGLIONE, P.R., NAHAS, G.G. and VEROSKY, M.: The Mechanism of Acidosis Produced by Hyperosmotic Infusions
J. Clin. Invest. 43, 647-657 (1964)

76 WOODBURY, D.M. and KOCH, A.: Effects of Aldosterone and Desoxycorticosterone on Tissue Electrolytes
Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 94, 720-732 (1957)

Herrn Professor Dr. J. R. Bierich möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas sowie für wertvolle Ratschläge und Förderung von seiner Seite bei der Durchführung der Arbeit danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. W. Rosendahl, der die Aldosteron- und Reninbestimmungen vornahm und darüber hinaus die Arbeit großzügig unterstützt hat.

LEBENSLAUF

Am 24. April 1952 wurde ich, Susanne Naujoks, als Tochter des damaligen wissenschaftlichen Assistenten Dr. phil. Eberhard Naujoks und seiner Frau Dr. phil. Margret Naujoks in Tübingen geboren.

Vom April 1959 bis März 1963 besuchte ich die Hölderlin-Schule, vom April 1963 bis Juni 1971 das dortige Wildermuth-Gymnasium, wo ich am 29. Juni 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Von Oktober 1971 ab studierte ich an der Tübinger Eberhard-Karls-Universität Medizin, legte im September 1972 die naturwissenschaftliche, im September 1973 die ärztliche Vorprüfung ab. Auch mein klinisches Studium absolvierte ich in Tübingen, wo ich nach Beendigung des Internatsjahres gemäß der Approbations-Ordnung für Ärzte am 12. Oktober 1977 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Meine Approbation als Ärztin erhielt ich am 31. Oktober 1977.

Von Oktober 1977 bis Juni 1978 war ich als Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes an der Nephrologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik in Lausanne (Schweiz) tätig.